2–AMINO–3–HYDROXY–CHROMONE

INAUGURAL–DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Dietmar Dölcher

aus Paderborn

Berlin 1972

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

2-AMINO-3-HYDROXY-CHROMONE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

D i e t m a r D ö l c h e r

aus Paderborn

Berlin 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung ....: 12. 6. 1972
Tag der Promotion .....:

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Möhrle

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Fritz Eiden

am Institut für Pharmazeutische Chemie der Freien Universität Berlin und am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Maximilians-Universität München angefertigt.

Für seine wohlwollende Hilfe und großzügige Unterstützung möchte ich herzlich danken.

Frau I. Stekker danke ich für die Aufnahme der NMR-Spektren und die Anfertigung der Analysen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547025_0069

Theoretischer Teil

Inhaltsverzeichnis Seite

Theoretischer Teil

1. Einleitung 1
2. 3-Hydroxy-4-thio-chromon 15
3. 2-Nitro-3-hydroxy-chromon 31
4. 2-Amino-3-hydroxy-chromon 44
5. Reaktionen von 3-Hydroxy-chromon mit Diazonium- und Azidiniumsalzen 66
6. Reaktionen von 3-Hydroxy-chromon und 2-Chlor-3-hydroxy-chromon mit Aminen 86
7. Zusammenfassung 100
8. Literaturverzeichnis 103

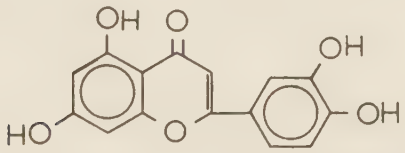
Praktischer Teil

Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils 111

1. Einleitung

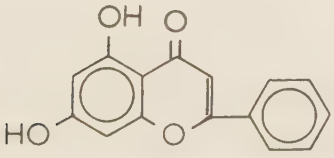
1.1. Isolierung und Strukturaufklärung von Benzo-γ-pyronen

Im Jahre 1832 isolierte Chevreul[1] aus Reseda luteola einen Farbstoff und bezeichnete ihn als Luteolin.



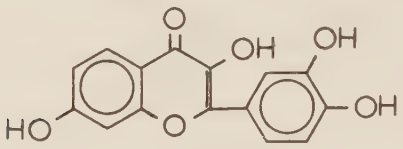
Luteolin

In der Folgezeit wurde eine Vielzahl ähnlicher Farbstoffe entdeckt. Kostanecki[2] gelang es 1893 erstmals das Chrysin[3] als Benzo-γ-pyron aufzuklären und die vorgeschlagene Struktur wenig später durch Synthese zu beweisen.[4]



Chrysin

Alle natürlich vorkommenden Benzo-γ-pyrone sind in 2-Stellung, oft auch noch an anderer Stelle des Moleküls substituiert.
Zahlreiche Verbindungen leiten sich vom 2-Phenyl-benzo-γ-pyron (=Flavon) oder vom 3-Hydroxy-2-phenyl-benzo-γ-pyron (=Flavonol) ab, wie das ebenfalls von Chevreul[1] erstmals isolierte Fisetin aus Rhus cotinus:



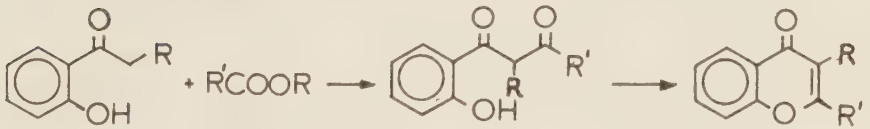
Fisetin

Der Name "Chromon" (τὸ χρῶμα=Farbe) für diese Verbindungsklasse wurde von Bloch und Kostanecki[5] zum erstenmal für ein Abbauprodukt des Brasilins verwendet, einem Farbstoff aus dem Kernholz verschiedener Caesalpinia-Arten.
Durch die grundlegenden Arbeiten von Kostanecki[6] wurde das Interesse vieler Chemiker auf diese Verbindungsklasse gelenkt. Darstellung und Untersuchung der Reaktionen von Chromonen sind in zahlreichen Publikationen beschrieben worden.[7]
Die wichtigsten bisherigen Ergebnisse möchte ich kurz wiedergeben:

1.2. Darstellung von Chromonen

1.2.1. aus Hydroxyacetophenonen

a) o-Hydroxyacetophenone werden durch eine Esterkondensation in ß-Diketone umgewandelt. Diese können zu Chromonen cyclisiert werden:

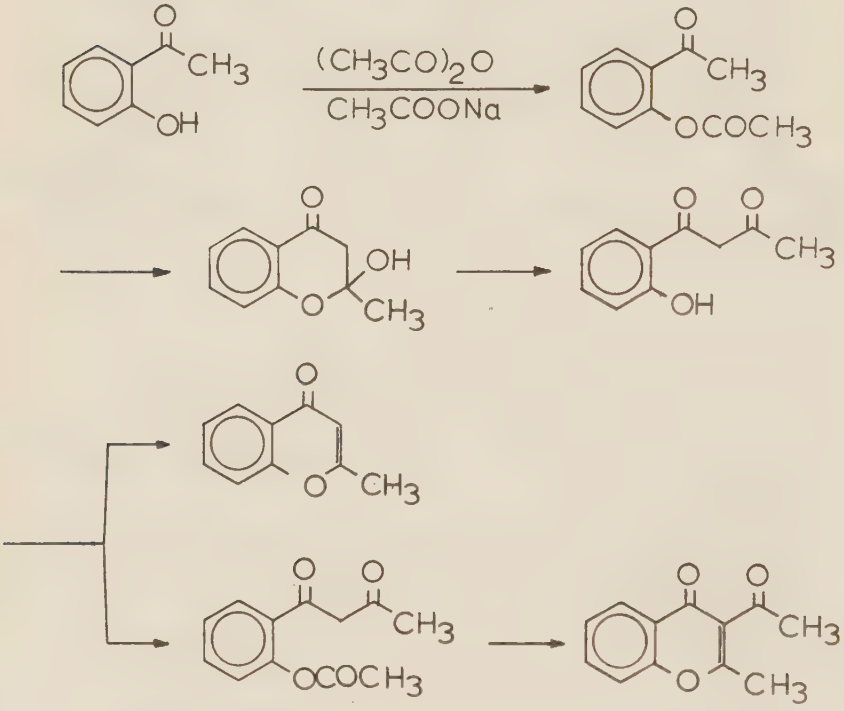


Auf diese Weise sind eine Reihe 2-substituierter Chromone[8] oder, falls man von ω-substituierten Acetophenonen ausgeht, 2,3-disubstituierte Chromone[9] dargestellt worden.
Setzt man mit Estern aromatischer Säuren um, so gelangt man zu Flavonen.[4]

b) 1892 erhielten die Japaner Nagai und Tahara[10] durch Erhitzen von 2-Hydroxy-methoxy-acetophenon mit Acetanhydrid/Natriumacetat zwei Verbindungen, die Kostanecki[11] als 2-Methyl-7-methoxy-bzw.-2-Methyl-3-acetyl-7-methoxy-chromon aufklärte. Ganz allgemein können Chromone durch Erhitzen von o-Hydroxy-acetophenonen mit einem Säureanhydrid und dem entsprechenden Natriumsalz hergestellt werden. (Kostanecki-Robinson-Reaktion)

Auf diesem Wege ist auch das erste synthetische Benzo-γ-pyron dargestellt worden.[4)]

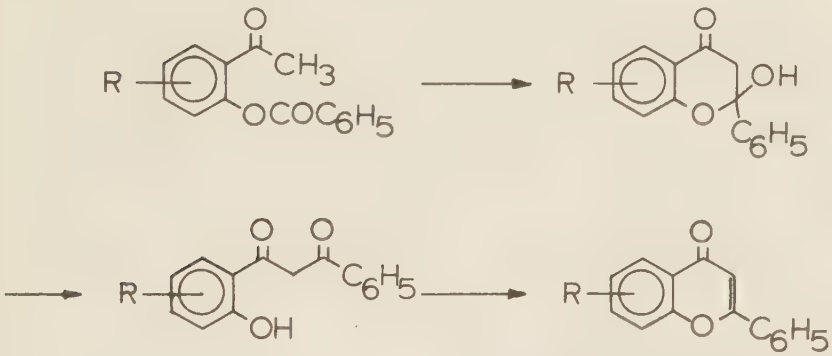
Als Nebenprodukte entstehen die 3-Acylderivate.



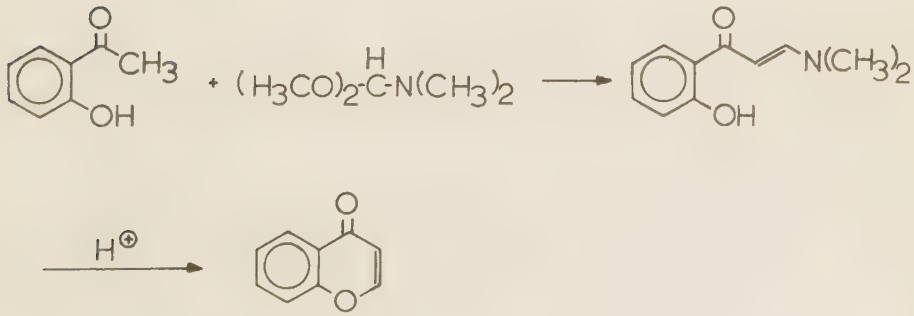
c) Benzo-γ-pyrone ohne 3-Acylderivate als Nebenprodukte erhält man durch die Baker-Venkataraman-Umlagerung.

Baker und Venkataraman fanden etwa gleichzeitig, daß beim Erhitzen von ortho-Benzoyloxy-acetophenon in Benzol oder Toluol unter Zusatz von Kaliumcarbonat bzw. in Pyridin und Kaliumhydroxid eine intra-

molekulare Umlagerung zu Diketonen erfolgt, die sie mit kalter, konzentrierter Schwefelsäure zu Flavonen cyclisieren konnten.[12)]

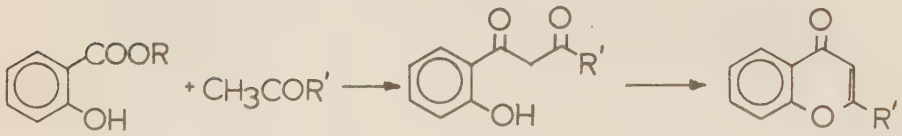


d) CH-Acide Verbindungen können mit Amidacetalen zu Enaminen kondensiert werden.
Föhlisch[13)] kondensierte ortho-Hydroxy-acetophenon mit Dimethylformamid-dimethylacetal zu ortho-Hydroxy-dimethylaminomethylen-acetophenon.
Durch Erwärmen in verdünnter Schwefelsäure geht es in Chromon über.



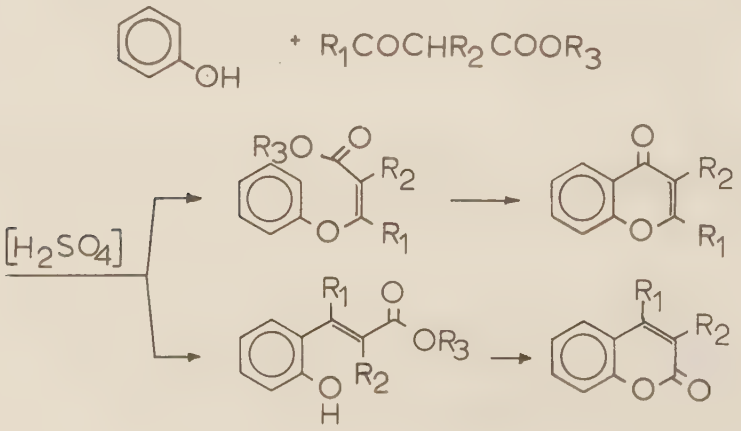
1.2.2. aus Salicylsäureestern

Durch Claisen-Ester-Kondensation entstehen aus Salicylsäureestern und Ketonen ß-Diketone, die zu Benzo-γ-pyronen cyclisiert werden können.[14)]



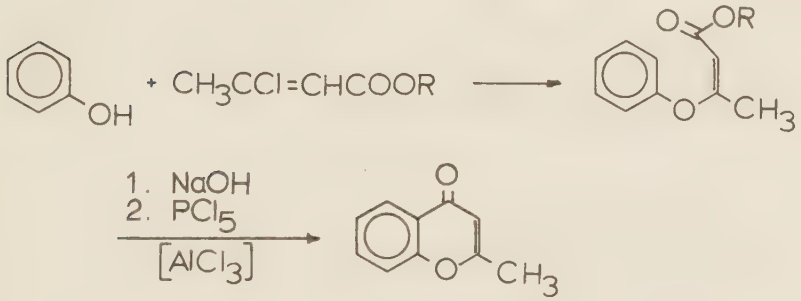
1.2.3. aus Phenolderivaten

a) Erhitzt man Phenole oder Phenolderivate mit ß-Ketoestern und nimmt konz. Schwefelsäure als Kondensationsmittel, so entstehen im Allgemeinen Cumarine (Pechmann-Reaktion),[15)] da es in saurem Milieu zu O- und C-Alkylierung kommt.



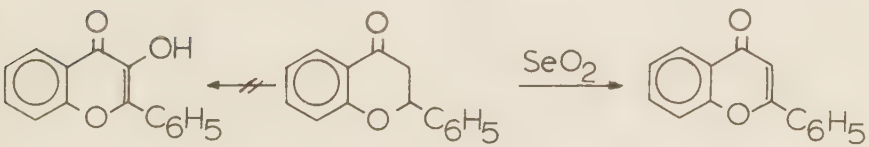
Simonis[16] verwendete Phosphorpentoxid statt konz. Schwefelsäure und erhielt fast ausschließlich Chromone.[17]

b) Durch Einwirkung von Natriumphenolat auf ß-Chlorcrotonsäureester entstehen ß-Phenoxy-crotonsäureester, die zu Chromonen cyclisiert werden können.[18]



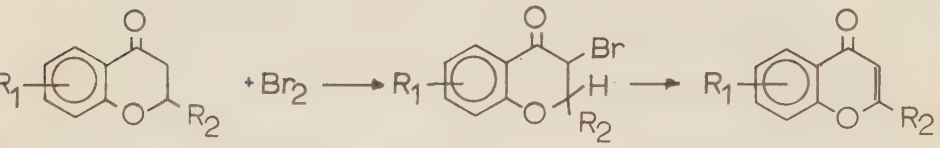
1.2.4. aus Chromanonen

a) Venkataraman[19] erhitzte Flavanone in Xylol unter Zusatz von Selendioxid und erhielt Flavone.



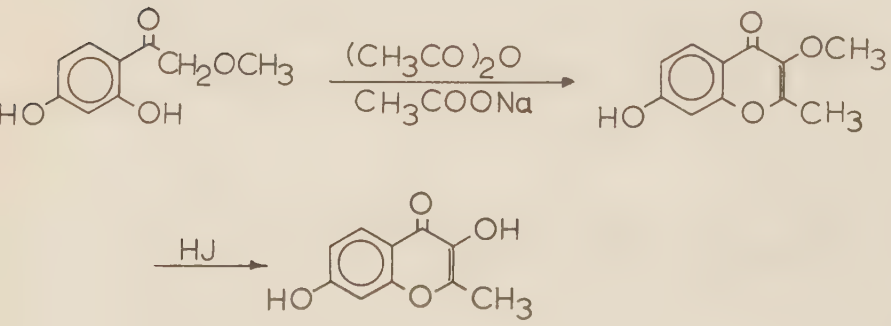
Die Reaktion gelingt nur, wenn die 2-Stellung substituiert ist.[20]

b) Durch Halogenierung von Flavanonen bilden sich 3-Halogen-flavanone. Durch Dehydrohalogenierung entstehen Flavone.[21) 22)]



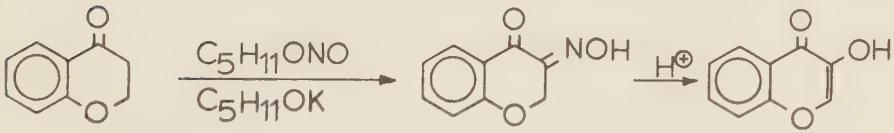
1.3. Darstellung von 3-Hydroxy-chromonen

1.3.1. Da die Einführung der Hydroxylgruppe sich lange als schwierig erwies, versuchte man die Darstellung über ein Methoxyderivat und anschließende Demethylierung. Auf diese Weise synthetisierten Allan und Robinson[23)] 2-Methyl-3,7-dihydroxy-chromon.

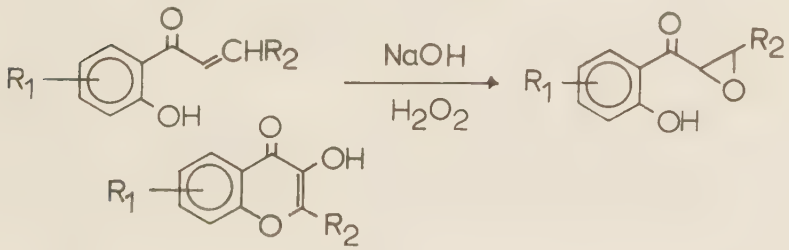


1.3.2. Kostanecki und Lampe[24)] versetzten 6-Methoxy-flavanon mit Amylnitrit/Salzsäure und erhielten

das 3-Isonitroso-6-methoxy-flavanon. Durch Kochen in Eisessig/Schwefelsäure hydrolysierten sie das Oxim und erhielten 6-Methoxy-flavonol.
Arndt und Eistert[25] konnten diese Reaktion auf das Chromanon übertragen und 3-Hydroxy-chromon darstellen.



1.3.3. 1934 fanden Algar und Flynn[26] eine neue Methode zum Aufbau des Flavonols. Sie ließen alkalische Hydroperoxid-Lösung auf o-Hydroxy-chalkone einwirken. Die Reaktion verläuft über ein instabiles Peroxid, das sich zum Ketoxid umlagert und zum Flavonol cyclisiert.[2o]



Steht statt der o-Hydroxygruppe eine Methoxygruppe, so ist die Stufe des Ketoxids isolierbar.[2o]

Auf diese Weise sind in neuerer Zeit zahlreiche 3-Hydroxy-chromone dargestellt worden.[27)]

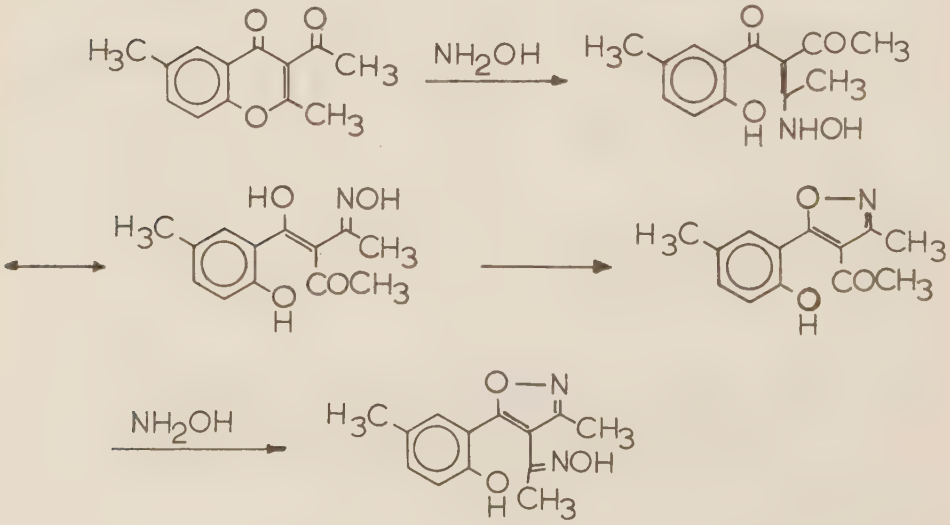
1.4. Reaktionen der Chromone

1.4.1. Reaktionen mit nukleophilen Reagentien

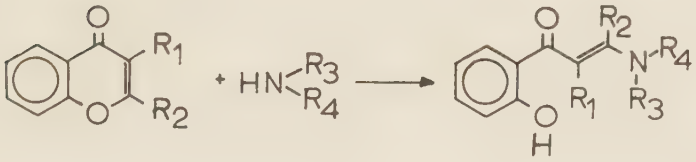
a) Trotz ihrer Formulierung als Ketone lassen sich Chromone mit den üblichen Carbonylreagentien nicht umsetzen.

Zwar berichtet Wittig,[28)] daß sich 2,6-Dimethyl-3-acetyl-chromon mit Hydroxylamin·HCl zu Mono-und Dioximen umsetzt.

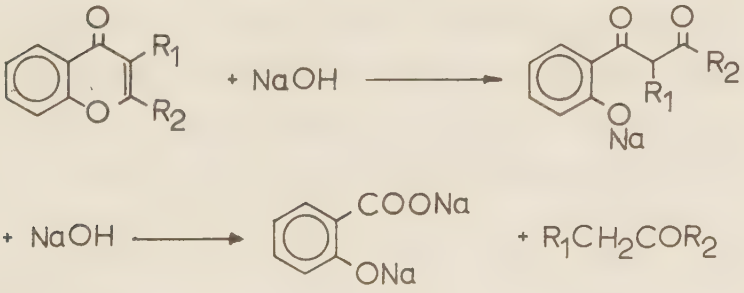
Eiden und Löwe[29)] konnten aber beweisen, daß sich nach Ringaufspaltung Isoxazole bzw. Acyl-isoxazol-oxime gebildet hatten.



b) Primäre und sekundäre Amine greifen nucleophil am C_2-Atom an; unter Ringaufspaltung bilden sich Enamine.[30) 31)]



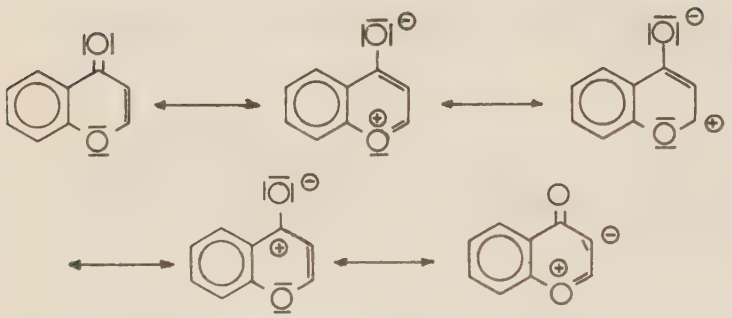
c) Auch durch Alkalihydroxid-Lösungen werden Chromone leicht aufgespalten und bilden Diketone;[32)] durch längere Einwirkung bildet sich nebenbei Salicylsäure.



Dieses Verhalten kann man mit dem aromatischen Charakter der Benzo-γ-pyrone bzw. mit Hilfe des Vinylogieprinzips erklären.

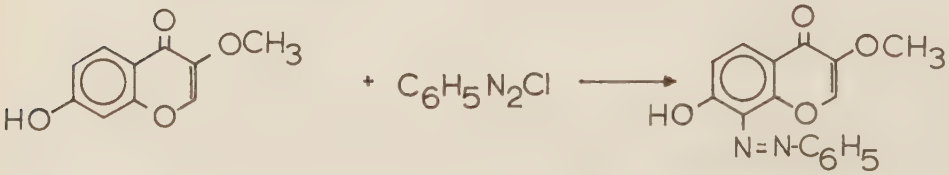
Benzo-γ-pyrone sind vinyloge Lactone und wie bei den 4-Pyronen kann man den Molekülzustand durch

mehrere mesomere Grenzformeln beschreiben:



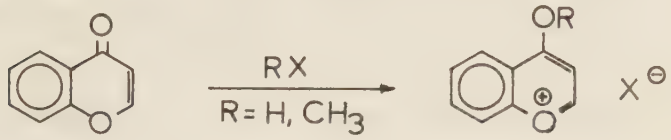
1.4.2. Reaktionen mit elektrophilen Reagentien

In der Literatur sind bisher fast nur Reaktionen beschrieben worden, bei denen Chromone am Benzolkern substituiert worden sind, sei es durch Nitrierung,[33] Sulfonierung[34] oder Umsetzung mit Diazoniumsalzen.[35] Substitutionen dieser Art gelingen dann gut, wenn der Benzolkern aktiviert wird, z.B. durch Hydroxylgruppen:



Es sind aber auch elektrophile Reaktionen am Pyronring beschrieben worden, z.B. bildet Chromon mit

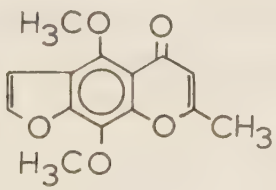
starken Säuren ($HClO_4$) und Alkylierungsmitteln (Dimethylsulfat, Oxoniumsalze) Benzopyryliumsalze.[36]



Auch Halogenierung in 2- oder 3- Stellung ist möglich.[37]

1.5. Biologische Aktivität der Chromone

Viele Chromone zeigen ausgeprägte physiologische Wirkungen; z.B.ist die starke koronardilatatorische Wirkung des Khellins seit langem bekannt. Aber auch einfache Chromone wie 2-Methyl-3-hydroxy-chromon,[38] 3-Methylchromon[39] oder 2,3-Dimethyl-6-acetoxy-chromon[40] wirken gleich stark oder stärker.



Khellin

Substituierte Chromon-2-carbonsäuren wirken bei

Krankheiten, die durch Antigen-Antikörper-Reaktionen hervorgerufen werden. (Allergisches Asthma, Heufieber und Nesselsucht).[41]

2-Amino-3-methylchromon zeigt starke spasmolytische Wirkung in vitro und in vivo.[42]

Außerdem können 3-Acylchromone als Ausgangsprodukte für substituierte Pyrimidine mit Antitumorwirkung[43] dienen.

1.6. Problemstellung

Meine Aufgabe war es, die Reaktionsfähigkeit des 3-Hydroxy-chromons zu untersuchen und von dieser Verbindung ausgehend 2-Nitro- und 2-Aminoderivate herzustellen und diese wiederum zur Darstellung pharmakologisch interessanter, heterocyclisch substituierter Chromone einzusetzen.

Bei den so hergestellten Benzo-γ-pyronen sowie ihren Thio-Analogen sollten die chemischen und physikalischen Eigenschaften untersucht und mit den Eigenschaften bereits beschriebener Verbindungen verglichen werden.

2. 3-Hydroxy-4-thio-chromon

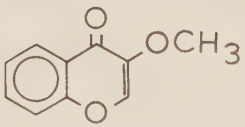
2.1. Substituierte 3-Hydroxy-chromone sind in großer Zahl dargestellt und eingehend untersucht worden. Reaktionen mit dem in 2-Stellung unsubstituierten 3-Hydroxy-chromon wurden dagegen kaum durchgeführt. 3-Hydroxy-chromon ist zur Chelatbildung mit Metallionen befähigt.[44] Diese Chelate sind meistens sehr beständig und in organischen Lösungsmitteln löslich.
Außer als Enol kann man das 3-Hydroxy-chromon auch als Diketon formulieren:

1a 1b

Um zu untersuchen, wie sehr diese Tautomerie das Reaktionsverhalten beeinflußt, ließ ich auf 3-Hydroxy-chromon Diazomethan, Acetylchlorid und Phenylisocyanat einwirken. In allen drei Fällen konnte ich jeweils nur ein Reaktionsprodukt isolieren.

2.1.1. Reaktion mit Diazomethan

Bei der Behandlung von 3-Hydroxy-chromon mit ätherischer Diazomethanlösung entstand das O-Methylderivat (2).



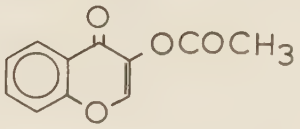
2

Im IR-Spektrum ist die OH-Bande verschwunden; statt dessen zeigen si h bei 2925 und 2825/cm kleine Banden, die der Methoxylgruppe zuzuordnen sind.
Im NMR-Spektrum ist die Methoxylgruppe bei 3,85 ppm deutlich als Singulett zu erkennen. Das Signal für das Proton am C_5-Atom tritt wie bei allen Chromonen durch den Einfluß der benachbarten Carbonylgruppe bei tieferem Feld auf als die übrigen aromatischen Protonen. Es bildet bei 8,28 ppm ein aufgespaltenes Doppeldublett.

2.1.2. Reaktion mit Acylhalogeniden

3-Hydroxy-chromon reagiert mit Benzoylchlorid in 1n Natronlauge zum 3-Benzoyloxy-chromon.[45)]

Beim Erwärmen von 3-Hydroxy-chromon mit Acetylchlorid auf 60°C erhielt ich das 3-Acetoxy-chromon (3).



3

Die Enolesterbande liegt im IR-Spektrum bei 1780/cm.
Im NMR-Spektrum treten die Signale für die Acetylgruppe bei 2,33 ppm (3H,s),für das olefinische Proton bei 7,99 ppm (1H,s) auf.
Im MS ist der Molekülpeak M^+ 204 relativ klein; durch Ketenabspaltung entsteht 3-Hydroxy-chromon ($\frac{m}{e}$ 162).
Der weitere Abbau ist aus folgendem Schema ersichtlich:

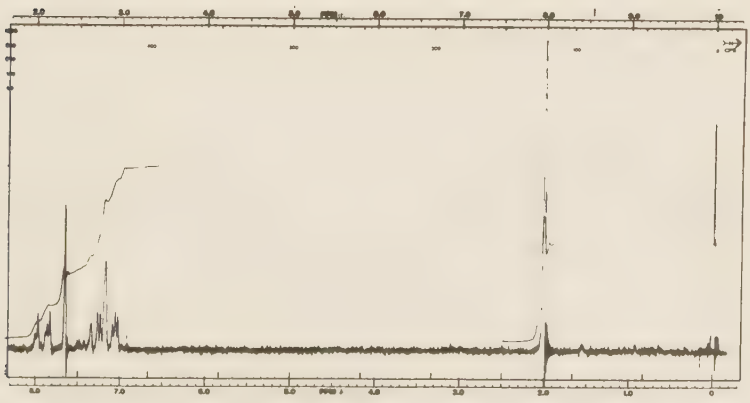
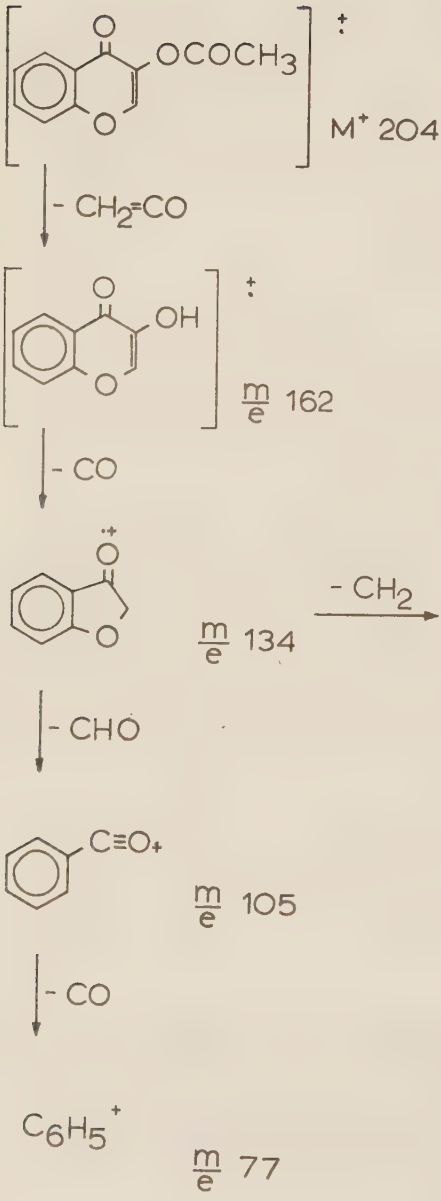
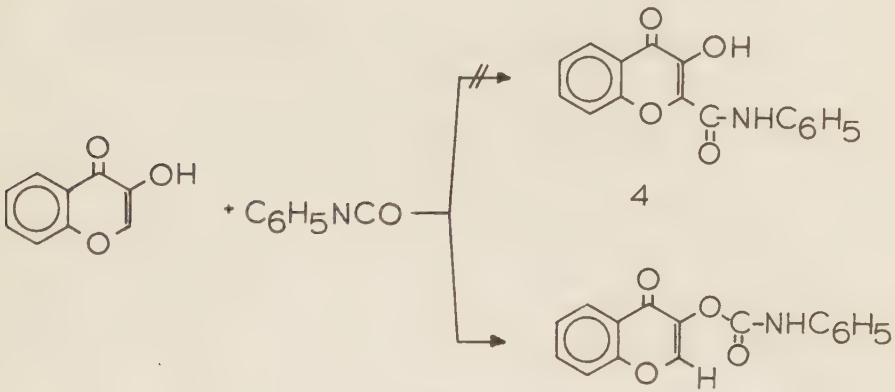


Abb.1 NMR-Spektrum des 3-Acetoxy-chromons (in $CDCl_3$)
Reg. Bereich um 20 Hz verschoben


OCOCH3
M+ 204
- CH2=CO
OH
m/e 162
- CO
m/e 134
- CH2
m/e 120
- CHO
- CO
C≡O+
m/e 105
=C=O+
m/e 92
- CO
- CO
C6H5+
m/e 77
C5H4+
m/e 64

2.1.3. Umsetzung mit Phenylisocyanat

Die Reaktionsfähigkeit der Hydroxylgruppe gegenüber elektrophilen Reagentien zeigt sich auch bei der Umsetzung mit Phenylisocyanat. In glatter Reaktion erhielt ich das Urethan (5) als farblose, kristalline Substanz.



5

Als neue Bande erscheint im IR-Spektrum eine Estercarbonylbande bei 1745/cm. Dies stimmt mit der Amidbande I des Urethans überein, die zwischen 1690 und 1730/cm zu erwarten wäre. Die NH-Schwingung liegt bei 3325,3290 und 1550/cm.
Im NMR-Spektrum ist das Singulett für das olefinische Proton durch die benachbarte Estercarbonylgruppe sehr weit zu tiefem Feld verschoben (8,75 ppm).

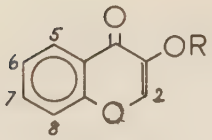


Tabelle 1

IR-Daten von 1a, 2, 3 und 5 (in KBr); x) in $CHCl_3$

R	CO	OH	OCH_3	$OCOCH_3$	$OCONR_2$	NH
H	1640	3280 3460x)	---	---	---	---
CH_3	1625	---	2925/ 2825	---	---	---
$COCH_3$	1660	---	---	1780	---	---
$CONHC_6H_5$	1640	---	---	---	1745	3325/ 3295/ 1550

Tabelle 2

NMR-Daten von 1a, 2, 3 und 5 (in $CDCl_3$)
x) in DMSO-d_6, xx) in CF_3COOD

R	H_2	H_5	OH	OCH_3	$OCOCH_3$	NH
H	8,24x) 8,67xx)	8,18x) 8,44xx)	9,08x)	---	---	---
CH_3	7,77	8,28	---	3,85	---	---
$COCH_3$	7,99	8,26	---	---	2,33	---
$CONHC_6H_5$	8,75	8,18	---	---	---	10,38

Bei 1o,38 ppm (1H,s) fällt ein Signal auf, das nach D_2O-Zusatz verschwindet; ich habe es der NH-Gruppe zugeordnet.
Wäre Verbindung 4 entstanden, könnte das Signal auch der Hydroxylgruppe zugeordnet werden.
Für das 3-Hydroxy-chromon ist aber die Rotfärbung mit Eisen-III-chloridlösung charakteristisch. Bei den beschriebenen Alkyl- und Acylderivaten bleibt diese Reaktion erwartungsgemäß aus.

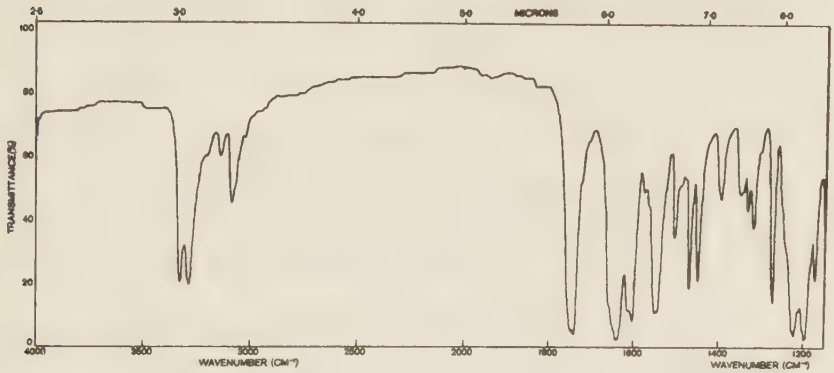
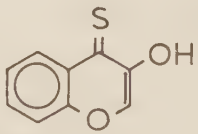


Abb.2 IR-Spektrum von 5 (in KBr)

2.2. 3-Hydroxy-4-thio-chromon

2.2.1. Es sind mehrere Methoden bekannt, um den Sauerstoff einer Carbonylgruppe gegen Schwefel auszutauschen. In der Reihe der 4-Pyrone hat es sich bewährt, die

Substanz in Benzol oder einem ähnlichen Lösungsmittel mit Phosphorpentasulfid zu kochen.[47) 48)] Bei schlechter Löslichkeit empfiehlt sich auch ein Schmelzen des Pyrons mit Phosphorpentasulfid.
Die Lösung von 3-Hydroxy-chromon in Benzol färbte sich bald nach der Zugabe von Phosphorpentasulfid orangerot. Aus der Reaktionslösung konnte ich eine orangefarbene, kristalline Verbindung isolieren.
Im UV-Spektrum liegt das langwellige Maximum bei 396 nm ; es ist gegenüber dem 3-Hydroxy-chromon um 79 nm bathochrom verschoben. Ähnliche Verschiebungen des UV-Maximums wurden auch bei monocyclischen 4-Pyronen beobachtet, deren Carbonylsauerstoff durch Schwefel ausgetauscht wurde.[49)] Erwartungsgemäß fehlt die Carbonylbande. Die C=S-Gruppe liefert keine spezifische Bande.[5o)] Bei 3160/cm ist eine schwach ausgeprägte OH-Bande zu erkennen.
Bei der Reaktion von 3-Hydroxy-chromon mit Phosphorpentasulfid ist also das 3-Hydroxy-4-thio-chromon (6) entstanden.



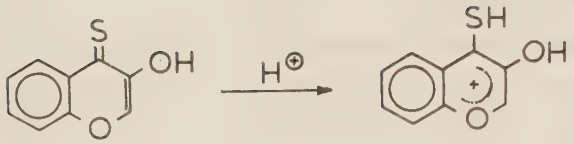
6

Die OH-Bande im IR-Spektrum des 3-Hydroxy-4-thio-chromons liegt bei wesentlich kleinerer Wellenzahl als beim 3-Hydroxy-chromon. Dies kann auf eine stärkere Chelatisierung als beim 3-Hydroxy-chromon hindeuten. Die Thiocarbonylgruppe ist stärker polarisiert als die Carbonylgruppe,[51] z.B. beträgt das Dipolmoment beim Benzophenon 2,95 D,[52] beim Thiobenzophenon 3,4 D.[53] Die verstärkte Polarisierung der Thiocarbonylgruppe erklärt die stärkere intramolekulare Wasserstoffbrücke beim 3-Hydroxy-4-thio-chromon.

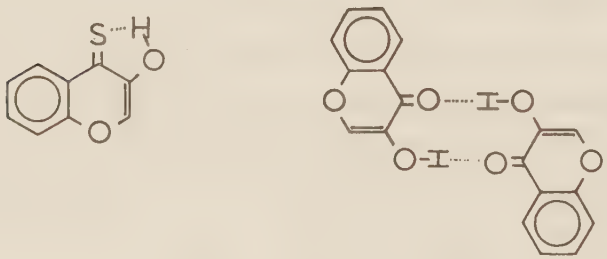
Wegen der stärkeren Polarisierung reagieren auch Carbonylreagentien schneller mit Thioketonen oder überhaupt nur mit diesen.[54]

Im NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) sieht man kein Signal für das Hydroxyl-Proton. Das olefinische Proton liefert ein Signal bei 7,97 ppm (1H,s). Eine deutliche Änderung tritt ein, wenn das Spektrum in CF_3COOD aufgenommen wird. Das Singulett des olefinischen Protons wird stark nach tieferem Feld verschoben (9,1 ppm; 1H,s).

Diese Verschiebung ist auf die Protonierung des Pyrons unter Bildung eines Pyryliumsalzes zurückzuführen. Ähnliche Verschiebungen treten auch beim 3-Hydroxy-chromon auf. (s. Tab.2 Seite 20)

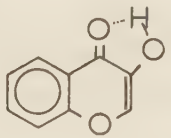


Auffallend ist die gute Löslichkeit der 4-Thioverbindung in unpolaren Lösungsmitteln, z.B. Petroläther, während das 3-Hydroxy-chromon in Lösungsmitteln dieser Art kaum löslich ist.
Um festzustellen, ob 3-Hydroxy-chromon in Lösung in dimerer Form, 3-Hydroxy-4-thio-chromon aber monomer vorliegt, nahm ich die IR-Spektren dieser Verbindungen bei verschiedenen Konzentrationen auf.

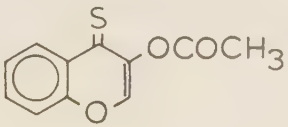


Da jedoch bei geringeren Konzentrationen eine Verschiebung der OH-Bande nicht festzustellen war, konnte das Vorliegen eines dimeren Produktes ausgeschlossen werden; 3-Hydroxy-chromon liegt also

ebenfalls als Enolchelat vor.

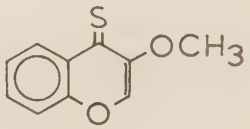


2.2.2. 3-Hydroxy-4-thio-chromon reagierte weder mit Diazomethan zu einem 3-Methoxy-Derivat noch mit Phenylisocyanat zu einem Urethan-Derivat. Dies ist nicht überraschend, da die Acidität gegenüber dem 3-Hydroxychromon in Folge der stärkeren Wasserstoffbrückenbindung zurückgegangen ist. Die Messung der Ionisationskonstanten ergab, daß der pKs-Wert von 8,76 beim 3-Hydroxy-chromon (Lit.: 8,37) [44] auf 9,86 beim 3-Hydroxy-4-thio-chromon angestiegen war. Lediglich mit Acetylchlorid konnte ich das 3-Acetoxy-4-thio-chromon (7) darstellen,dessen spektroskopische Daten den Daten der 4-Oxoverbindung ähneln.



7

Da 3-Hydroxy-4-thio-chromon mit ätherischer Diazomethanlösung nicht reagierte, versuchte ich das 3-Methoxy-4-thio-chromon durch Erhitzen von 3-Methoxy-chromon mit Phosphorpentasulfid in Benzol darzustellen. Auf diese Weise erhielt ich 8 in dunkelrot-violetten Kristallen.



8

Im NMR-Spektrum tritt das Singulett für die Methoxylgruppe bei 3,90 ppm (3H,s) auf.

2.3. Vergleich der optischen Eigenschaften

2.3.1. Die UV-Spektren von 3-Hydroxy-chromon und seinen hier beschriebenen Derivaten zeigen charakteristische Veränderungen im Kurvenverlauf und in der Lage der Hauptbandenmaxima. 3-Hydroxy-4-thio-chromon und seine entsprechenden Derivate verhalten sich gleichartig.

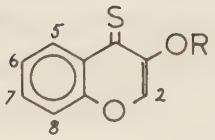
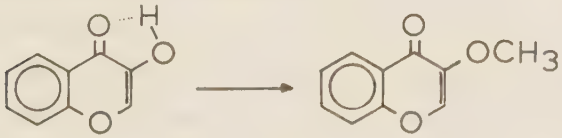


Tabelle 3

NMR-Daten von 6,7 und 8 (in $CDCl_3$); x) in CF_3COOD

R	H_2	H_5	H_{6-8}	OCH_3	$OCOCH_3$
H	7,87 9,10 x)	8,53 8,0-8,6	7,4-7,8	--- ---	--- ---
CH_3	7,66	8,66	7,2-7,6	3,90	
$COCH_3$	7,87	8,59	7,3-7,8	---	2,37

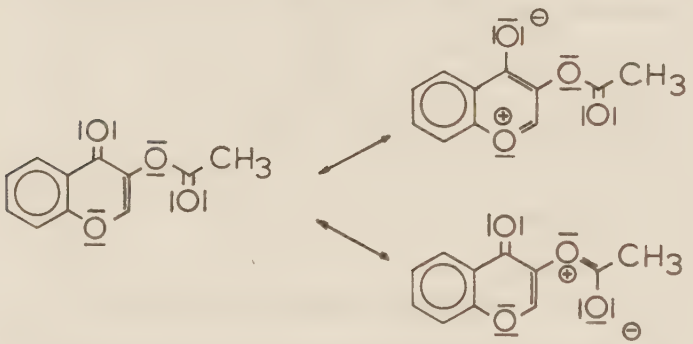
Das UV-Maximum des 3-Hydroxy-chromons liegt bei 317 nm. Die Einführung der Hydroxylgruppe führt zu einer deutlichen bathochromen Verschiebung des langwelligen Kurvenmaximums um 20 nm, gegenüber dem unsubstituierten Chromon.



Die Methylierung des 3-Hydroxy-chromons hat einen leicht hypsochromen Einfluß (um 4nm) auf die Lage

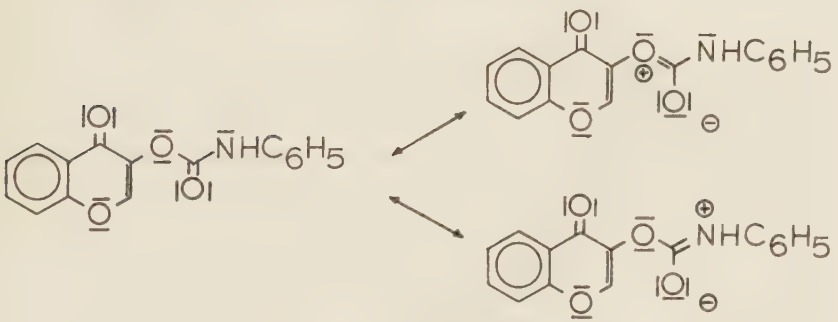
der Hauptbande. Diese Verschiebung läßt sich durch die Wasserstoffbrückenbindung des 3-Hydroxy-chromons erklären, da solche Chelate immer bei längeren Wellen absorbieren als die zugehörigen Alkyl-Enoläther.[55]

Durch Acetylierung der Hydroxylgruppe konkurriert die Mesomerie des Säurerestes mit der Mesomerie des Pyronringes. Die Wirkung der Hydroxylgruppe als Elektronendonator wird dadurch eingeschränkt.



Darum ist das Kurvenmaximum so stark hypsochrom verschoben (um 14nm),daß die Lage der Banden weitgehende Ähnlichkeit mit denen des Chromons zeigt. Abweichend hiervon verhält sich das Urethan 5. Es weist das gleiche Maximum auf wie das 3-Hydroxy-chromon. Diese Beobachtung, die auch bei monocyclischen 3-Hydroxy-pyronderivaten gemacht wurde,[56] kann man damit erklären, daß der Stickstoff sich

mit seinem freien Elektronenpaar an der Mesomerie beteiligt und dadurch die Elektronendichte im Pyronring gegenüber dem Acetylderivat erhöht:



2.3.2. Der Ersatz von Sauerstoff durch Schwefel hat eine starke bathochrome Verschiebung der Hauptbandenmaxima zur Folge. (um 8o-9o nm)

Das 3-Hydroxy-4-thio-chromon und seine Derivate sind orange bis rote Verbindungen gegenüber dem farblosen 3-Hydroxy-chromon und seinen Derivaten.

Das Uv-Maximum des 3-Hydroxy-4-thio-chromons liegt bei 396 nm.

Durch Methylierung kommt es auch hier zu einer hypsochromen Verschiebung (1o nm). Der Kurvenverlauf des Acetylderivats entspricht wiederum weitgehend der hydroxylfreien Verbindung:

4-Thio-chromon: λ_{max}: 370 nm

3-Acetoxy-4-thio-chromon: λ_{max}: 372 nm

Ähnliche Änderungen der Hauptbandenmaxima fand Eiden [49] auch bei monocyclischen 3-Hydroxy-4-thiopyronderivaten.

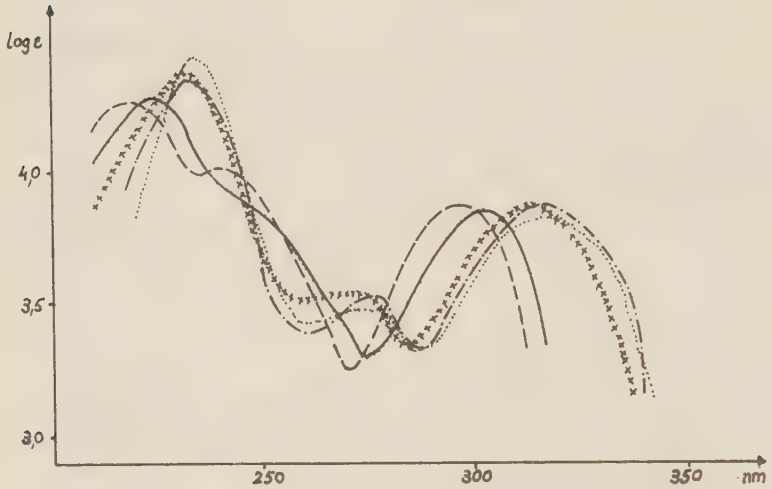


Abb.3 UV-Spektren von 1a (-·-·-), 2 (·····), 3 (——), 5 (·····) und Chromon (----); (in Äthanol)

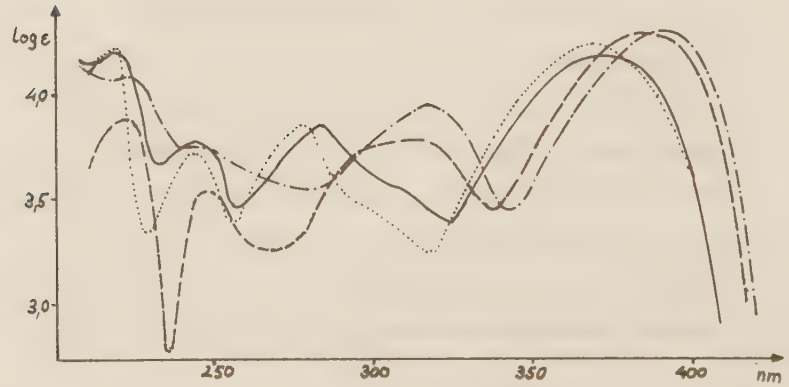


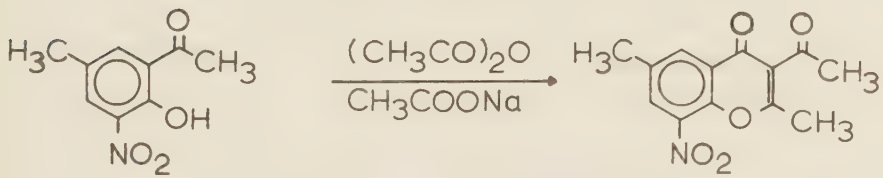
Abb.4 UV-Spektren von 6 (-·-·-), 7 (----), 8 (——) und 4-Thio-chromon (·····); (in Äthanol)

3. 2-Nitro-3-hydroxy-chromon

3.1. Darstellung von Nitrochromonen

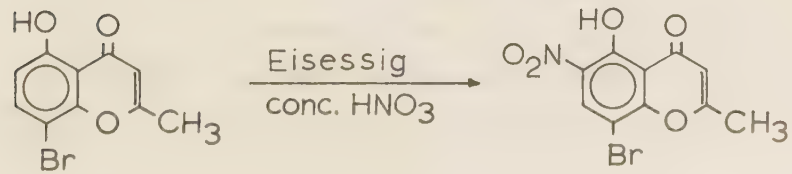
3.1.1. Darstellung von Chromonen mit Nitrogruppen im Benzolring

a) Die ersten Verbindungen dieser Art wurden durch Cyclisierung von Nitrophenolderivaten nach dem Kostanecki-Robinson-Verfahren hergestellt.
Wittig [57] erhielt auf diese Weise das 2,6 Dimethyl-3-acetyl-8-nitro-chromon.

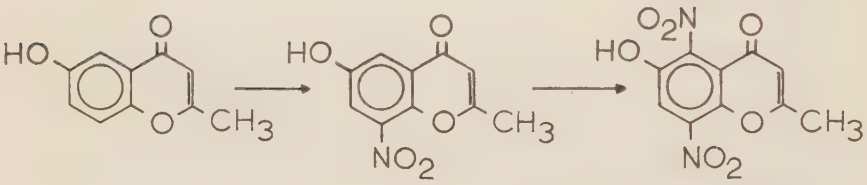


Auch in neuerer Zeit wurden nach diesem Verfahren Nitrochromone synthetisiert.[58]
Chakravarti [59] ging von o,m- und p-Nitrophenol-derivaten aus und stellte mit der Simonis-Reaktion zahlreiche 6-,7-und 8-Nitrochromone dar.

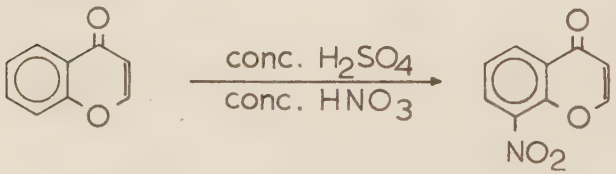
b) 6-Nitrochromone entstehen auch durch Nitrierung von Chromonen.[60]



Ist die o- und p-Stellung zur Hydroxylgruppe unbesetzt, so ist einfache und zweifache Nitrierung möglich.[61]



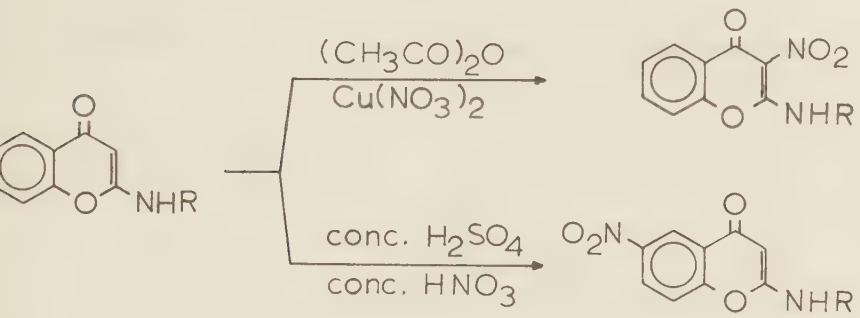
Die Nitrierung gelingt mit Salpetersäure in konz. Schwefelsäure [62] auch dann, wenn der Benzolring nicht durch Hydroxyl-oder Methoxylgruppen aktiviert wird.[63]



3.1.2. Darstellung von Chromonen mit Nitrogruppen im Pyron-Ring

Erst vor kurzem ist es gelungen, Nitrogruppen in den Pyron-Ring der Chromone einzuführen.[64] Bei der Nitrierung von 2-Carbäthoxyaminochromon entstand in Salpetersäure/konz. Schwefelsäure das 6-Nitroderivat. Arbeitete man in Abwesenheit von

Mineralsäuren mit Kupfernitrat in einer Mischung von Acetanhydrid und Essigsäure, so entstand die 3-Nitroverbindung.



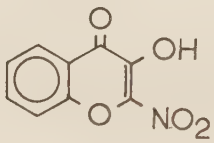
3.1.3. Darstellung von 2-Nitro-3-hydroxy-chromon

Schon vor 90 Jahren stellten Ost und Reibstein durch Nitrierung von 3-Hydroxy-pyronen 2-Nitro-3-hydroxy-pyrone her.[65) 66)] In vergleichbarer Weise gelang es mir, aus 3-Hydroxychromon durch Reaktion mit Salpetersäure in Essigsäure eine gelbe, kristalline Verbindung zu gewinnen, die sich umkristallisieren ließ und beim Erhitzen auf dem Spatel verpuffte.

Im IR-Spektrum treten neben einer scharfen OH-Bande (3245/cm) bei 1545 und 1330/cm zwei Banden auf, die einer Nitrogruppe zugeordnet werden können.

Im NMR-Spektrum tritt das Signal des Protons am C_5-Atom bei 8,16 ppm (1H,dd) auf, die anderen Pro-

tonen werden durch ein Multiplett zwischen 7,o und 7,7 ppm (3H,m) wiedergegeben. Das beim Spektrum des 3-Hydroxy-chromons auftretende Signal für das olefinische Proton fehlt hier. Das beweist die Stellung der Nitrogruppe in 2-Stellung des 3-Hydroxy-chromons.



9

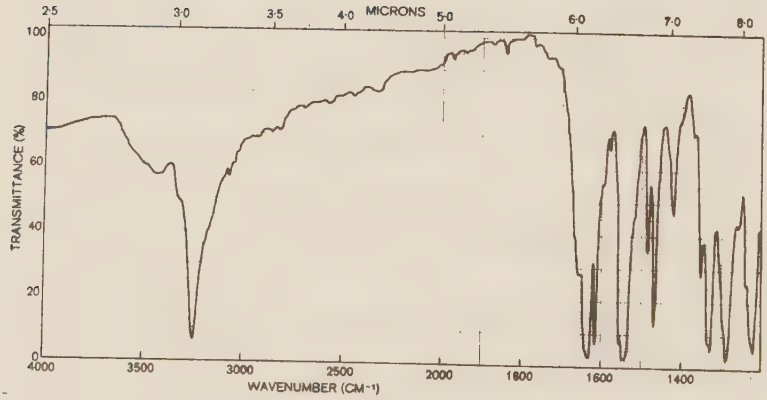


Abb.5 IR-Spektrum von 9 (in KBr)

Im 2-Nitro-3-hydroxy-chromon (9) kann eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Hydroxylgruppe und der Carbonylgruppe oder der Nitrogruppe gebildet werden.

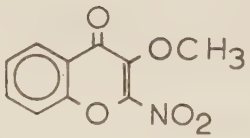
Durch diese Chelatisierung und durch die Einführung der Nitrogruppe kommt es zu einer starken bathochromen Verschiebung im UV-Spektrum. Das langwellige Maximum liegt, in Äthanol gemessen, bei 446 nm, während in Chloroform das Maximum bei 440 nm liegt und nicht deutlich ausgeprägt ist. Das Maximum des 3-Hydroxy-chromons liegt bei nur 317 nm.

3.2. Einwirkung von Diazomethan

Bei der Behandlung von 2-Nitro-3-hydroxy-chromon mit Diazomethanlösung entstand eine hellgelbe, kristalline Verbindung, die, der Spektren wegen, als 2-Nitro-3-methoxy-chromon (10) formuliert werden kann.

Im IR-Spektrum erscheinen die Nitrobanden bei 1545 und 1330/cm. Die Methoxylgruppe tritt im NMR-Spektrum

als Singulett bei 4,14 ppm (3H,s) auf.



10

Durch die Methylierung ist eine Chelatbildung wie beim 2-Nitro-3-hydroxy-chromon nicht mehr möglich. Das langwellige UV-Maximum ist daher hypsochrom verschoben und liegt bei 315 nm.

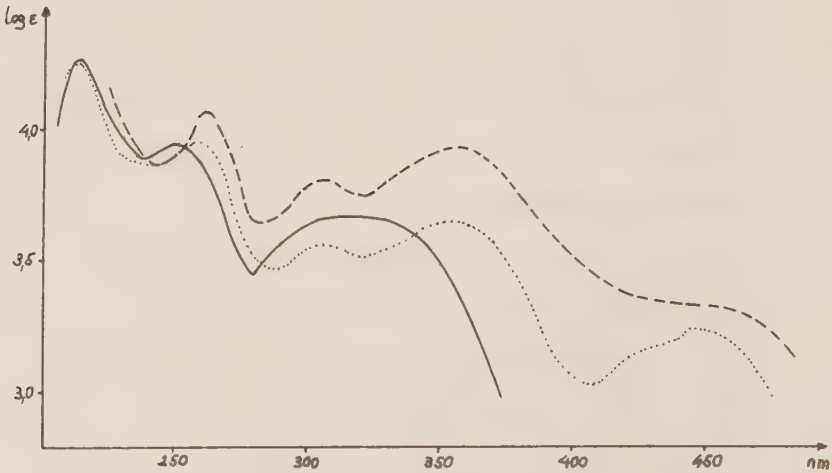
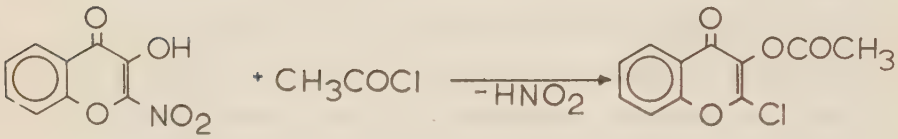


Abb.6 UV-Spektren von 9 (·····) und 10 (——) in Äthanol und von 9 (----) in Chloroform

3.3. Verhalten gegenüber Acylhalogeniden

Da beim Erhitzen des 2-Nitro-3-hydroxy-chromons mit Acetanhydrid oder mit Pyridin/Acetanhydrid nur braune, ölige Zersetzungsprodukte entstanden, erhitzte ich 9 wie bei der Darstellung von 6 und 8 in Acetylchlorid. Nach dem Abdampfen des Acetylchlorids im Vakuum konnte ich mit Petroläther eine farblose Substanz extrahieren. Die gute Löslichkeit der Verbindung in Petroläther und die Farblosigkeit sprachen nicht für ein 2-Nitro-3-acetoxy-chromon, da 9 und 10 eine gelbe Farbe besitzen und in Petroläther kaum löslich sind.
Auch durch Umsetzung von 9 mit Acetylchlorid bei Raumtemperatur in wasserfreiem Aceton und in Gegenwart von Triäthylamin konnte ich 11 darstellen.
Im IR-Spektrum sind eine Enolesterbande (1780/cm) und eine Carbonylbande (1660/cm) zu erkennen; Banden für die Nitrogruppe fehlen.
Die Elementaranalysen ergaben, daß die Verbindung keinen Stickstoff, dagegen aber ein Chloratom enthielt.
Im NMR-Spektrum tritt bei 2,4 ppm (3H,s) ein Acetylgruppensignal auf. Die vier aromatischen Protonen werden wie in der Ausgangssubstanz durch ein Doppeldublett bei 8,24 ppm (1H,dd) und ein Multiplett bei 7,6 ppm (3H,m) wiedergegeben.

Demnach muß das Chloratom an die Stelle der Nitrogruppe getreten sein. Aus 2-Nitro-3-hydroxy-chromon und Acetylchlorid hat sich also unter HNO_2-Abspaltung Verbindung 11 gebildet.



9 11

Mit Hilfe des Massenspektrums läßt sich die nach 11 formulierte Struktur beweisen: bei $\frac{m}{e}$ 238 liegt der Molekülpeak; durch Ketenabspaltung entsteht 2-Chlor-3-hydroxy-chromon. Man kann deutlich zwei Abbaureihen unterscheiden. In der einen Reihe ist Chlor enthalten, zu erkennen an einem weiteren um die Massenzahl 2 größeren Peak. (Isotope $^{35}_{17}$ Cl und $^{37}_{17}$ Cl) In der anderen Reihe wird Chlor gleich zu Beginn der Fragmentierung abgespalten.

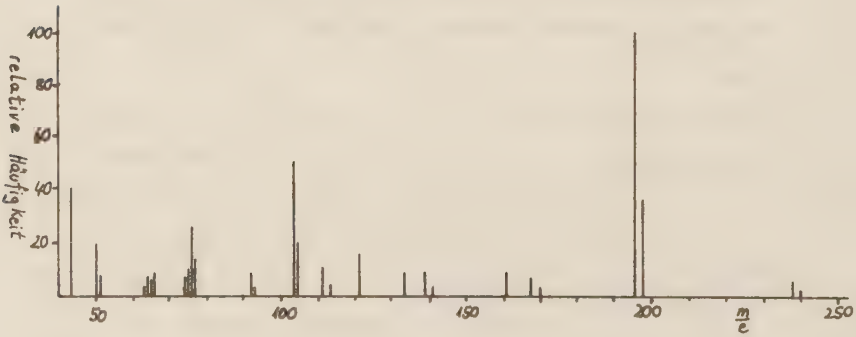
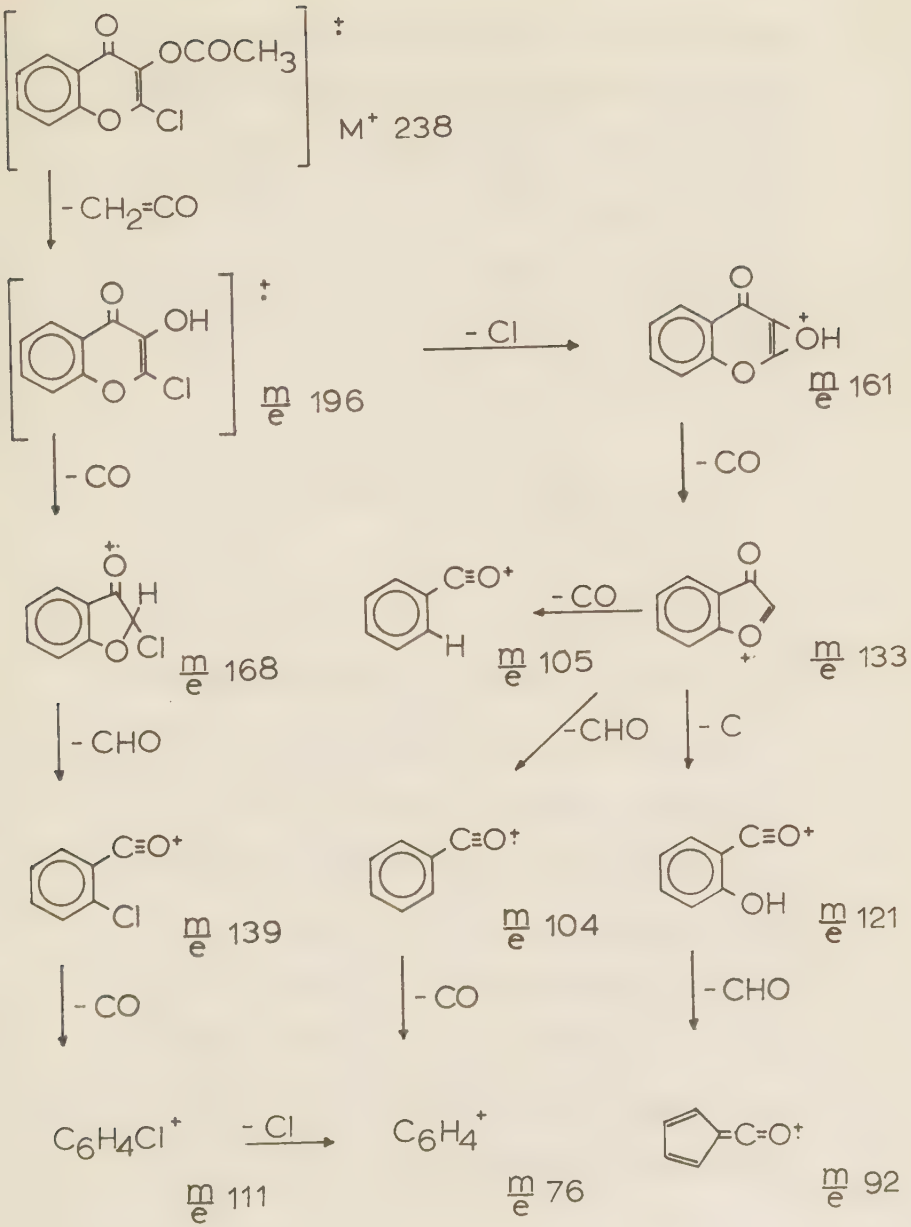
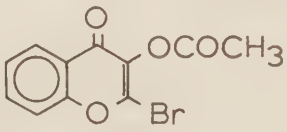


Abb.7 MS-Spektrum von 11


OCOCH3
Cl
M+ 238
- CH2=CO
OH
m/e 196
- Cl
m/e 161
- CO
- CO
m/e 168
C≡O+
H
m/e 105
- CO
m/e 133
- CHO
- C
- CHO
C≡O+
Cl
m/e 139
C≡O+
m/e 104
C≡O+
OH
m/e 121
- CO
- CO
- CHO
C6H4Cl+
- Cl
C6H4+
m/e 111
m/e 76
=C=O+
m/e 92

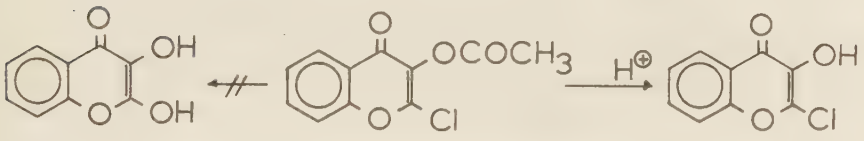
Eine Substitution von $-NO_2$ durch Chlor mit Hilfe eines Säurechlorids ist meines Wissens bisher in der Literatur nicht beschrieben worden.
Um zu erfahren, ob diese Reaktion auch mit anderen Säurehalogeniden gelingt, behandelte ich 9 mit Acetylbromid. Auch hierbei konnte ich mit Petroläther eine Verbindung extrahieren, bei der die Nitrogruppe durch das Halogen ausgetauscht ist.



12

Die charakteristischen Banden in den IR- und NMR-Spektren stimmen recht genau mit 11 überein.
Die geringe Stabilität des 2-Nitro-3-hydroxy-chromons, die sich in der Reaktion mit Acylhalogeniden und bei der Behandlung mit Säuren und Alkalilaugen zeigt, (s.S.45) konnte ich auch bei der Bestimmung der Ionisationskonstanten feststellen. Die aufgenommene Titrationskurve zeigt deutlich zwei pH-Sprünge. Es wurde mehr Natronlauge verbraucht als der eingesetzten Substanzmenge entsprach. Anscheinend zersetzt sich 9 schon durch verdünnte Natronlauge.

3.3.2. Durch Erhitzen von 11 in 1n Salzsäure entstand das 2-Chlor-3-hydroxy-chromon (13). 11 könnte als vinyloges Säurechlorid durch weitere Hydrolyse zum 2,3-Dihydroxy-chromon (14) reagieren.



14 11 13

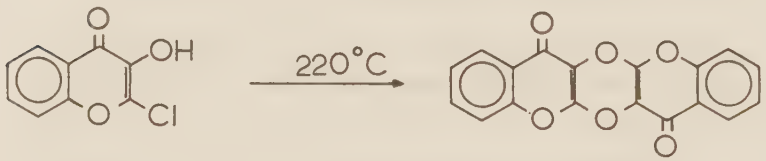
Die IR-und NMR-Spektren des Hydrolyseproduktes gleichen bis auf geringe Verschiebungen denen des 3-Hydroxy-chromons.

Das MS-Spektrum war identisch mit dem von 11 nach der Ketenabspaltung. Es handelt sich also um das 2-Chlor-3-hydroxy-chromon (13).

Diese Verbindung stellten auch schon Arndt und Eistert [67] dar, indem sie 3-Hydroxy-chromon mit dem fünffachen Überschuß von Sulfurylchlorid erwärmten. Nach Arndt und Eistert soll das Reaktionsprodukt bei 208°C schmelzen. Bei der Schmelzpunktbestimmung fiel mir aber auf, daß die Substanz bei 204-206°C sinterte, ohne zu schmelzen, wobei sich offensichtlich neue Kristalle bildeten.

Zur näheren Untersuchung erhitzte ich eine größere Menge 2-Chlor-3-hydroxy-chromon auf 220°C. Dabei

entwickelten sich Chlorwasserstoffdämpfe. Durch Umkristallisieren konnte ich aus dem Rückstand eine farblose Verbindung isolieren, die sich beim Erhitzen bis 300°C nicht veränderte.
Das IR-Spektrum zeigt außer einer Carbonylbande (1635/cm) keine bemerkenswerten Absorptionen.
Im UV-Spektrum liegt das langwellige Maximum wie beim 3-Methoxy-chromon bei 315 nm.
Im NMR-Spektrum sind nur die Signale aromatischer Protonen zu sehen und zwar bei 7,92 (dd) und zwischen 7,1 und 7,6 ppm (m). (Integrationsverhältnis 1:3)
Auf Grund dieser Ergebnisse vermutete ich, daß unter Chlorwasserstoffaustritt 2-Chlor-3-hydroxychromon zum Bischromono-[2,3-b-2',3'-e]p-dioxin 15 kondensiert war.

2 

15

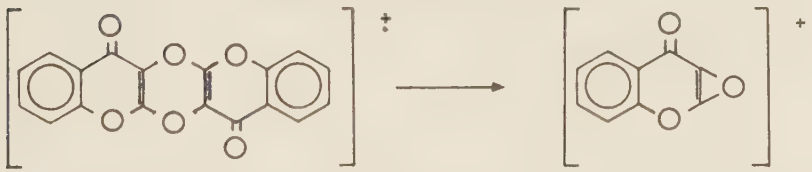
Den Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme lieferte das Massenspektrum. Neben dem Molekülpeak $\frac{m}{e}$ 320 wird Kohlenmonoxid abgespalten, und zwar sechsmal nacheinander, wodurch folgende

Fragmentierungsreihe entsteht:

$$M^{+}\ 320 \longrightarrow \frac{m}{e}\ 292 \longrightarrow \frac{m}{e}\ 264 \longrightarrow \frac{m}{e}\ 236$$

$$\longrightarrow \frac{m}{e}\ 208 \longrightarrow \frac{m}{e}\ 180 \longrightarrow \frac{m}{e}\ 152$$

Einen weiteren markanten Peak liefert ein Bruchstück mit der Massenzahl 160. Es entsteht durch Halbierung des symmetrischen Moleküls.



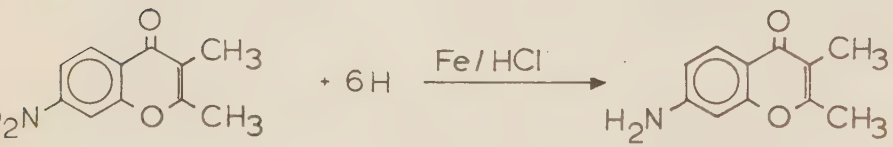
$\frac{m}{e}$ 320 $\frac{m}{e}$ 160

4. 2-Amino-3-hydroxy-chromon

4.1. Darstellung von Aminochromonen

4.1.1. Darstellung von Aminochromonen mit Aminogruppen im Benzolring

Die bisher synthetisierten Aminochromone wurden durch Reduktion von Nitrochromonen hergestellt. Da Re reduzierte 6- und 8-Nitrochromone mit Eisenpulver in äthanolischer Salzsäure zu den entsprechenden Aminochromonen.[63]

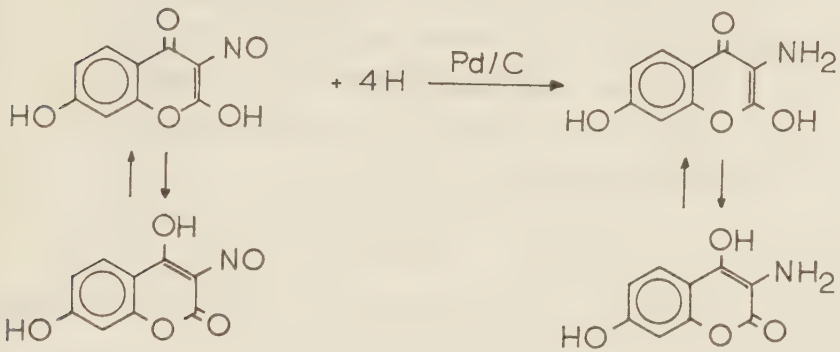


Durch Behandlung anderer Nitrochromon-Derivate mit Zinn und verdünnter Salzsäure gelang die Darstellung weiterer zahlreicher Aminochromone.[68)69)]

4.1.2. Darstellung von Chromonen mit Aminogruppen im Pyronring

Azofarbstoffe können durch hydrierende Spaltung in Amine überführt werden.[70)] Nach dieser Methode gelang es Rao und Mitarb. 3-Aminochromone darzustellen.[71)] Spencer und Mitarb.[72)] reduzierten katalytisch das

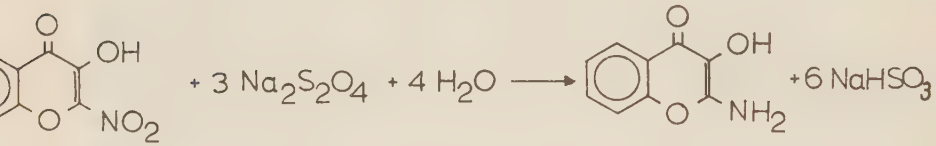
2,7-Dihydroxy-3-nitroso-chromon zum 3-Aminoderivat.



4.1.3. Darstellung von 2-Amino-3-hydroxy-chromon

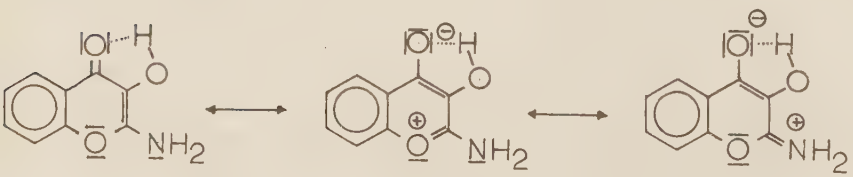
In der Reihe der monocyclischen 3-Hydroxy-pyrone gelang die Darstellung von 2-Amino-pyronen durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindungen mit Zinn/Salzsäure.[65)66)] Nach diesem Verfahren gelang es jedoch nicht, aus 2-Nitro-3-hydroxy-chromon (9) die entsprechende Aminoverbindung herzustellen, obwohl die Entfärbung der gelben Nitrochromonlösung auf eine Reduktion hindeutete. Das Aufarbeiten führte nur zu Zersetzungsprodukten. Wie ich fand, zersetzt sich 9 schon beim Erhitzen in Salzsäure. Ich suchte daher nach einem schonenderen und bequemeren Reduktionsmittel und fand, daß Natriumdithionit das geeignete Reagens war, mit dem 9 in schwach saurem Medium in wässriger Suspension

in die Aminoverbindung 16 überführt werden konnte. 16 fiel während der Reaktion als Niederschlag aus. Wenn man wie üblich die Reduktion mit Natriumdithionit in neutralem oder schwach alkalischem Medium durchführte,[73] entstand auch Aminochromon, jedoch in geringerer Ausbeute.



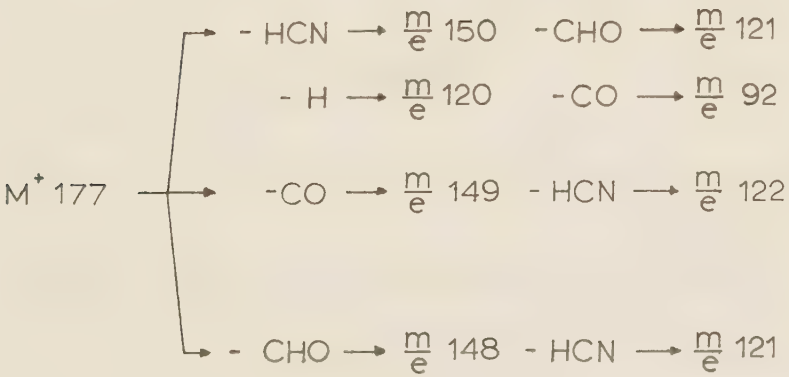
9 16

Man kann 2-Amino-3-hydroxy-chromon (16) als vinyloges Säureamid ansehen. Die Wechselwirkung zwischen Amino-und Carbonylgruppe hat eine Verminderung der Elektronendichte der Aminogruppe zur Folge und eine Erhöhung der Elektronendichte an der Carbonylgruppe. Dadurch wird die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen Carbonyl- und Hydroxylgruppe erleichtert.



Die im IR-Spektrum bei auffallend niedriger Wellenzahl liegende OH-Bande (3130/cm) deutet auf eine stärkere intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung hin als beim 3-Hydroxy-chromon. Diese stärkere Chelatisierung sollte die Acidität der Hydroxylgruppe verringern. Die Messung der Ionisationskonstanten ergab tatsächlich, daß der pKs-Wert von 8,76 beim 3-Hydroxy-chromon auf 9,53 beim 2-Amino-3-hydroxy-chromon gestiegen war. Nitrobanden treten im IR-Spektrum nicht mehr auf. Bei 3430 und 3290/cm erscheinen Banden, die der NH_2-Gruppe zugeordnet werden können.

Das MS-Spektrum zeigt den Molekülpeak bei $\frac{m}{e}$ 177, sowie die im folgenden Schema angegebenen Fragmente:



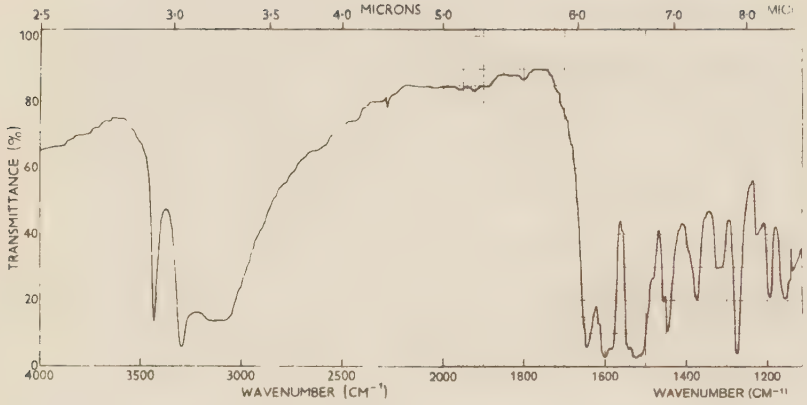
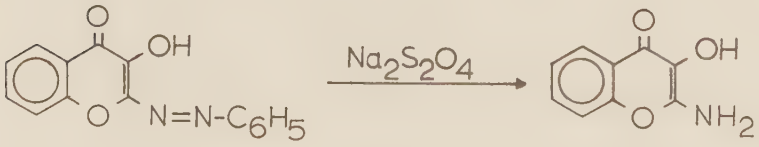


Abb.8 IR-Spektrum von 16 (in KBr)

Es gelang mir außerdem, 2-Amino-3-hydroxy-chromon aus 2-Phenylazo-3-hydroxy-chromon (s. Kap.5, S.68) mit Hilfe von Natriumdithionit[70] darzustellen.



4.3. Chemische Eigenschaften des 2-Amino-3-hydroxy-chromons

4.3.1. Einwirkung von Säurechloriden

Prinzipiell können aus 2-Amino-3-hydroxy-chromon (16) mit Säurechloriden O- oder N-Acylderivate oder

N,O-Bisacylderivate entstehen.

Ich setzte 16 bei Raumtemperatur in Äthanol mit Acetylchlorid unter Zusatz von Triäthylamin um. Nach dem Aufarbeiten erhielt ich eine farblose kristalline Substanz.

Das IR-Spektrum zeigt neben der Bande des Chromoncarbonyls (1645/cm) eine für sekundäre Amide typische Absorption bei 1700/cm. Bei 3220/cm tritt eine breite Absorptionsbande auf, die durch OH- und NH-Schwingungen hervorgerufen werden kann. Die positive, hellbraune Eisen-III-chloridreaktion und das Fehlen einer Enolesterbande, die z. B. beim 3-Acetoxy-chromon bei 1780/cm auftritt, ließen darauf schließen, daß die Verbindung am Stickstoff acetyliert worden war.

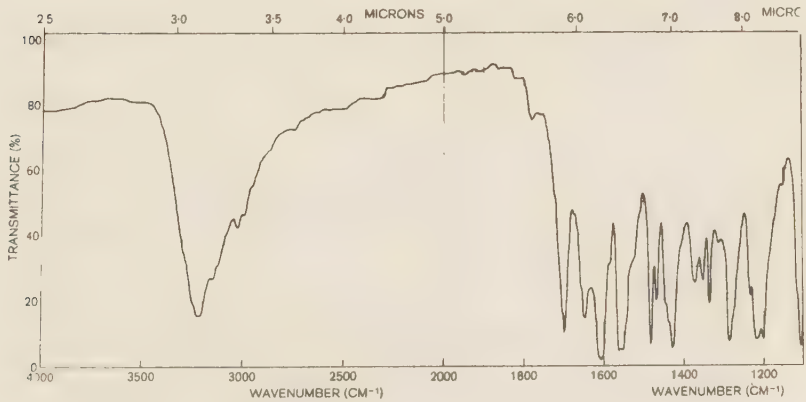
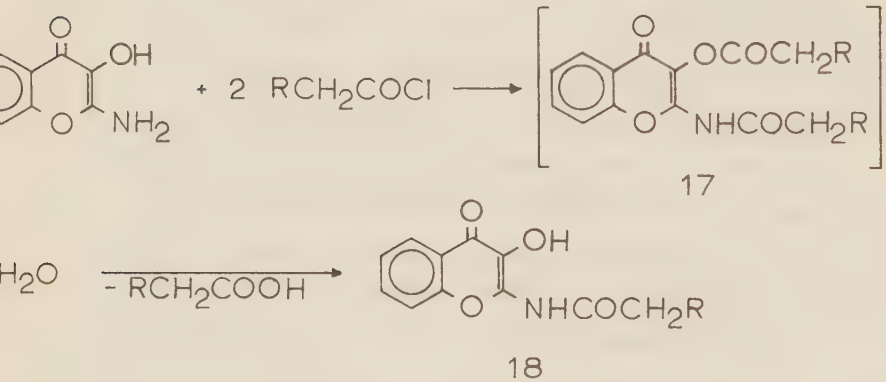


Abb.9 IR-Spektrum von 18a (in KBr)

Damit übereinstimmend erscheint im NMR-Spektrum das Signal für die N-Acetyl-Gruppe bei 2,12 ppm. Da beim Aufarbeiten des Reaktionsansatzes Wasser benötigt wurde, ist es möglich, daß das zuerst entstandene Bisacetylderivat 17 hydrolysiert worden ist.



18 a R = H
b R = Cl

Durch Erhitzen von 16 in Chloracetylchlorid läßt sich das 2-Chloracetylamino-3-hydroxy-chromon (18b) darstellen.

Die IR- und NMR-Spektren ähneln den Spektren von 18a. Der Molekülpeak im MS-Spektrum liegt bei $\frac{m}{e}$ 253. Die bei $\frac{m}{e}$ 217, $\frac{m}{e}$ 203 und $\frac{m}{e}$ 177 liegenden Peaks sind

durch Abspaltung von Cl, CH_2Cl bzw. Chlorketen entstanden. Im übrigen ist das MS-Spektrum mit dem von 16 identisch.

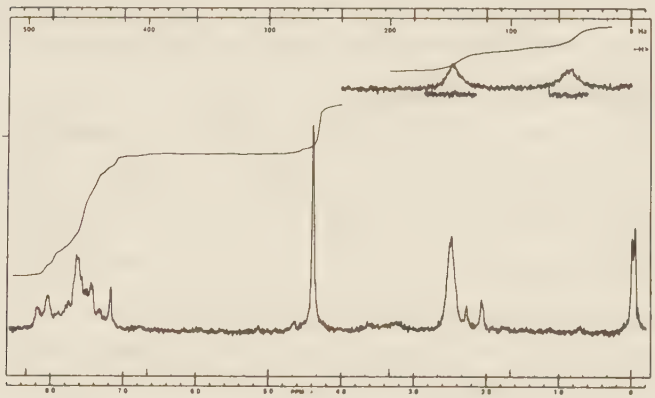
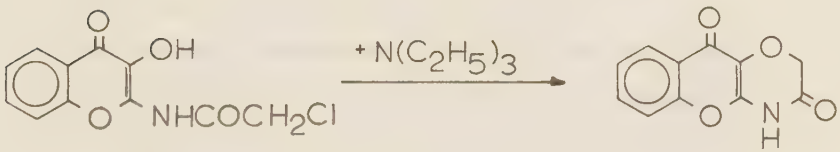


Abb.10 NMR-Spektrum von 18b (in DMSO-d_6)

Durch Erhitzen in Dioxan und Triäthylamin konnte ich 18b zum Chromono-oxazin 19 cyclisieren.

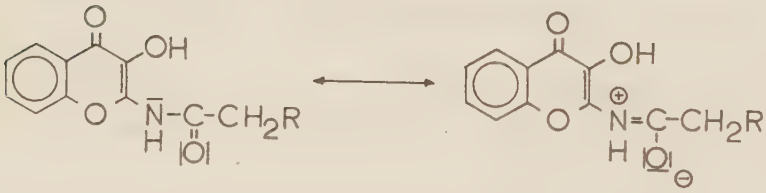


18 b 19

Die Wellenzahl der Amidcarbonylbande erhöht sich im IR-Spektrum von 1700/cm bei 18b auf 1740/cm bei 19 . Auch bei der Cyclisierung von 2-Chloracetylamino-3-hydroxy-pyron zum entsprechenden

Pyrono-oxazin wurde eine Erhöhung der Wellenzahl der Amidcarbonylbande gemessen.(von 1695/cm auf 1730/cm)[56]

Die UV-Spektren von 2-Amino-3-hydroxy chromon und seinen beschriebenen N-Acylderivaten zeigen eine deutliche Änderung in der Lage der Hauptbandenmaxima. Durch Einführung der Aminogruppe kommt es gegenüber dem 3-Hydroxy-chromon zu einer bathochromen Verschiebung um 15 nm: das freie Elektronenpaar des Stickstoffs erhöht die Elektronendichte im Pyronring. Da durch N-Acylierung das freie Elektronenpaar in wechselwirkung zur Carbonylgruppe



tritt, ist das Maximum der 2-Acylamino-3-hydroxy-chromone im Vergleich zum Spektrum von 16 wieder hypsochrom verschoben: bei 18a um 7 nm und bei 18b jedoch nur um 3 nm; hier spielt offensichtlich der Induktionseffekt des Chloratoms eine Rolle.
Durch Cyclisierung von 18b entsteht ein Äther, der bei kürzeren Wellen absorbiert: λ_{max} : 324 nm.
(vergl. Abb.3 und 4, S. 30)

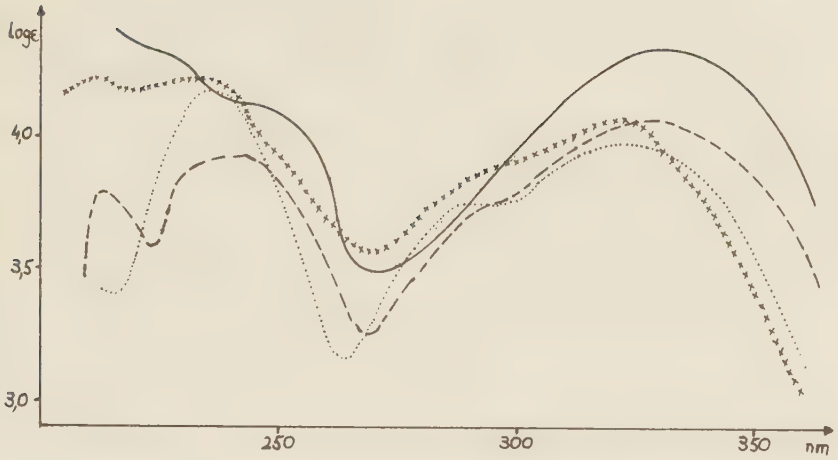
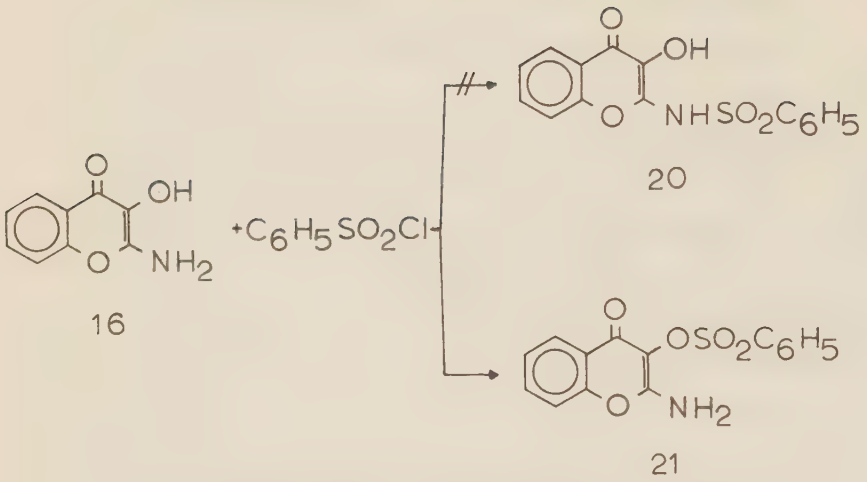


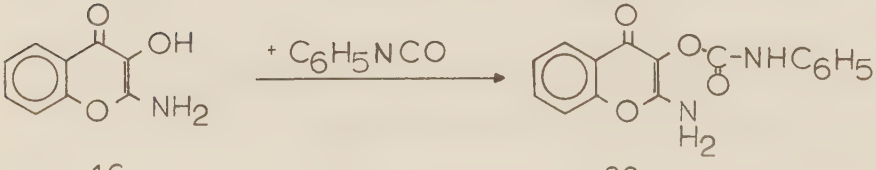
Abb.11 UV-Spektren von 16 (——), 18a (·····), 18b (----) und 19 (×××××); (in Äthanol)

Abweichend von den bisher eingesetzten Carbonsäurechloriden verhielt sich Benzolsulfochlorid. Es entstand nicht das Sulfonamidderivat 20, sondern wie das IR-Spektrum zeigt (NH_2-Schwingungen bei 3470 und 3300/cm) das Arylsulfoxychromon 21. Erwartungsgemäß ist hier die Eisen-III-chloridreaktion negativ. Das langwellige UV-Maximum ist durch die O-Acylierung gegenüber dem Spektrum von 16 stark hypsochrom verschoben und liegt nur noch bei 293 nm.



16 20 21

Durch Reaktion von 16 mit Phenylisocyanat entsteht eine kristalline, farblose Verbindung, deren IR-Spektrum wie bei 5 eine Bande bei 1740/cm zeigt, die man der Amidbande I des Urethans zuordnen kann. (vergl. Abb.2, S.21) Bei 3320/cm sind NH-Schwingungen zu erkennen, dagegen fehlen OH-Banden; auch die Eisen-III-chloridreaktion fällt negativ aus. Offensichtlich findet wie beim 3-Hydroxy-chromon O-Acylierung zum Urethanderivat 22 statt.

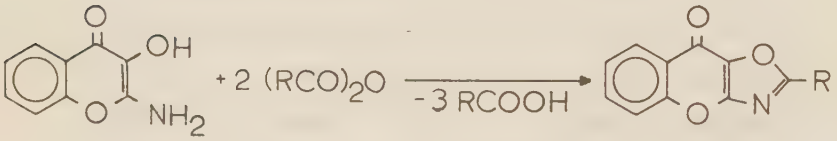


16 22

Im NMR-Spektrum tritt bei 10,26 ppm (1H,s) das Signal für ein Proton auf, das nach D_2O-Zusatz verschwindet. Es könnte sich also um das NH-Proton handeln. (bei 5 : 10,38 ppm)
Das langwellige UV-Maximum liegt bei 305 nm.
Das MS-Spektrum zeigt $\frac{m}{e}$ 177 (2-Amino-3-hydroxy-chromon), und $\frac{m}{e}$ 119 (Phenylisocyanat) als größte Fragmente. Ein relativ kleiner Peak mit der Massenzahl 236 ist möglicherweise durch Dimerisierung von Phenylisocyanat entstanden.
Durch Hydrolyse von 22 entsteht 2-Amino-3-hydroxy-chromon. Die Elementaranalysen entsprechen den Werten für 2-Amino-3-hydroxy-chromon. Phenylisocyanat wird anschließend leicht abgespalten.
Laßt sich auch das Isomerenverhältnis unter dem Heiztischmikroskop. Unter Tröpfchenabscheidung bleibt eine kristalline Substanz zurück, die mit Alkali-Ferrizyanid-Lösung eine [illegible] gibt. Das weist auf das 2-Amino-3-hydroxy-chromon hin.

4.3.2. Einwirkung von Carbonsäureanhydriden

Aus 16 entstand mit Acetanhydrid in der Siedehitze das 2-Methyl-chromono-oxazol 23a.



16 23

23 a R = CH_3
b R = C_6H_5

Analog reagiert 16 mit Benzoesäureanhydrid zum 2-Phenyl-chromono-oxazol 23b.

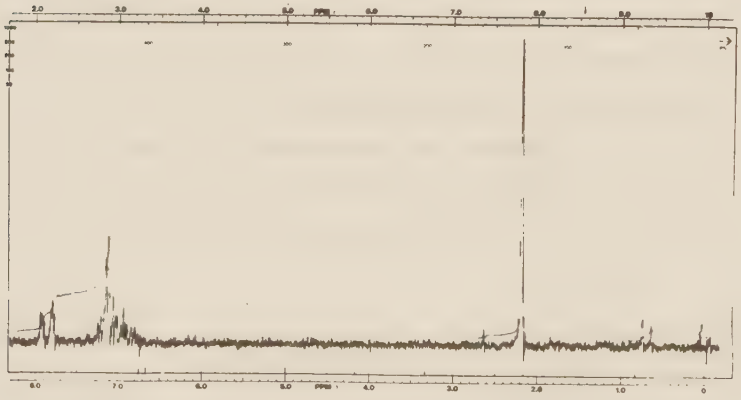


Abb.12 NMR-Spektrum von 23a (in $CDCl_3$)
Reg. Bereich um 30 Hz verschoben

OH-Banden und NH-Banden treten in den IR-Spektren von 23a und 23b nicht mehr auf.

Beim Erhitzen von 2-Amino-3-hydroxy-chromon in Acetanhydrid auf 90°C erhielt ich jedoch kein Oxazolderivat, sondern eine in organischen Lösungsmitteln leicht lösliche Substanz, in der ich das Bisacetylderivat 17 vermutete.

Im IR-Spektrum sind neben der Chromoncarbonylbande (1650/cm) drei weitere Banden im Absorptionsbereich für Carbonylgruppen zu erkennen.

Die Bande bei 1780/cm ordnete ich der Acetoxygruppe zu. Von den bei 1750 und 1720/cm im IR-Spektrum auftretenden Banden ließ sich nur eine als Amidbande I erklären.

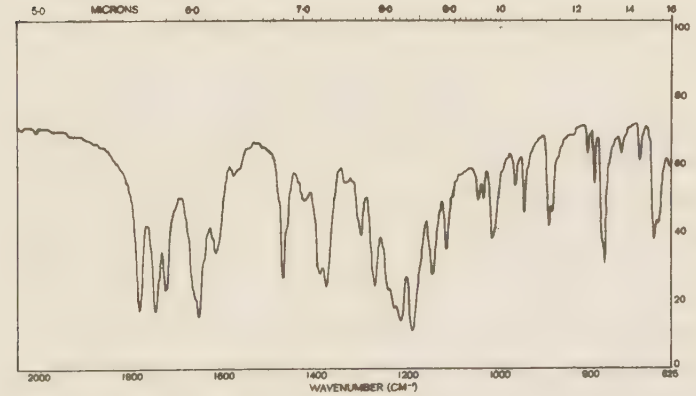
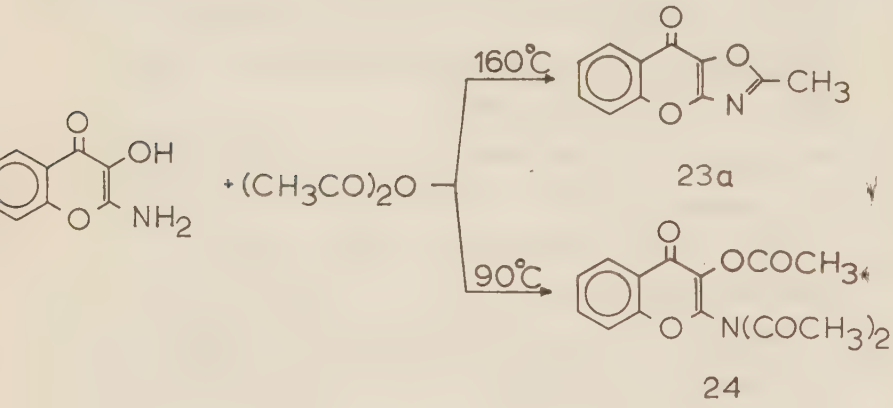


Abb.13 IR-Spektrum von 24 (in KBr)

Die Lösung brachte das NMR-Spektrum. Bei 2,35 und 2,46 ppm treten zwei Singuletts auf (Integrationsverhältnis 1:2), die von einer O-Acetyl- und zwei N-Acetylgruppen stammen können.
Demnach muß sich das 2-Diacetylamino-3-acetoxychromon (24) gebildet haben.



Das langwellige UV-Maximum von 24 ist gegenüber dem 2-Amino-3-hydroxy-chromon um 28 nm, gegenüber dem Monoacetylderivat um 21 nm hypsochrom verschoben. Durch die Cyclisierung zu 23a wird ein aromatischer Oxazolring gebildet. Dadurch wird der Elektronen liefernde Sauerstoff in 3-Stellung des Pyrons in ähnlicher Weise wie bei der O-Acylierung beeinflußt: λ_{max} : 304 nm. Die beim Oxazolderivat 23b auftretende bathochrome Verschiebung des UV-Maximums

ist durch die in 3-Stellung stehende Phenylgruppe verursacht: λ_{max} : 327 nm.

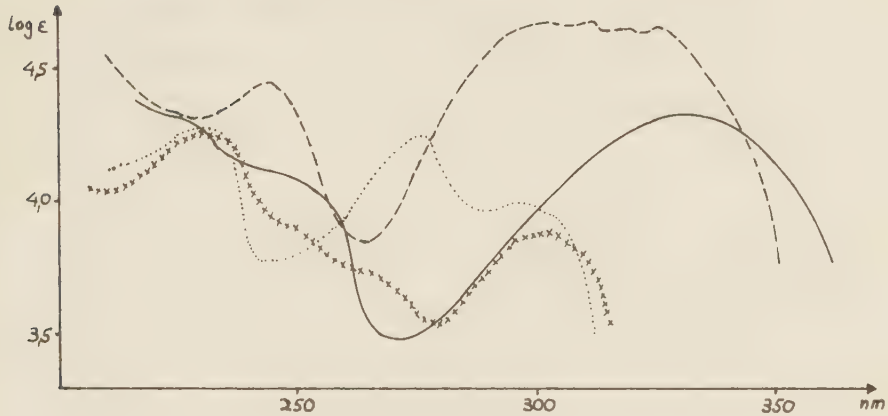
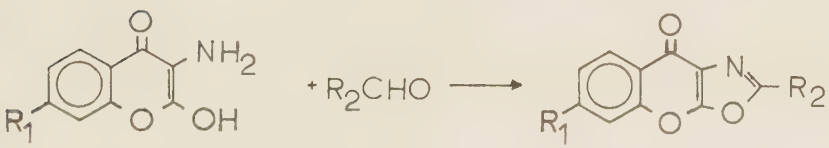
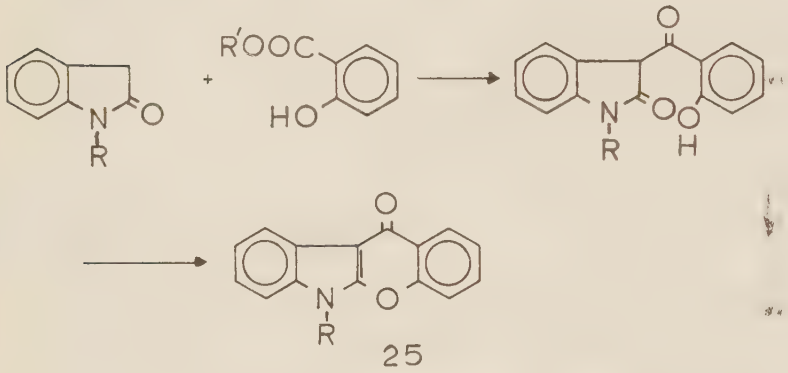


Abb.14 UV-Spektren von 16 (——), 23a (·····), 23b(----) und 24 (××××××); (in Äthanol)

Heterocyclisch substituierte Chromone, die sich vom 3-bzw. 2-Amino-chromon ableiten lassen, sind schon verschiedentlich dargestellt worden.
Rao und Mitarb.[71] erhitzten 3-Amino-2-hydroxy-7-alkyl-chromone mit aromatischen Aldehyden in Nitrobenzol und erhielten Chromono-oxazole.

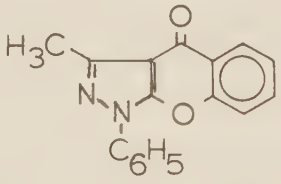


Durch Reaktion von Oxindol mit Salicylsäureestern in Anwesenheit von Natriumhydrid läßt sich das 3-(2-Hydroxy-benzoyl-)oxindol darstellen. Unter Abspaltung von Wasser cyclisiert es zum Chromono-[2,3-b] indol 25.[74]



25

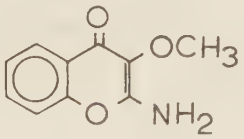
Durch Erhitzen in Polyphosphorsäure kann 3-Methyl-5-oxyphenyl-pyrazol-4-carbonsäure zum Chromono-[2,3-d] pyrazol 26 cyclisiert werden.[75]



26

4.3.3. Reaktion mit Diazomethan

Mit ätherischer Diazomethanlösung reagiert 2-Amino-3-hydroxy-chromon zum 3-Methoxyderivat 27.

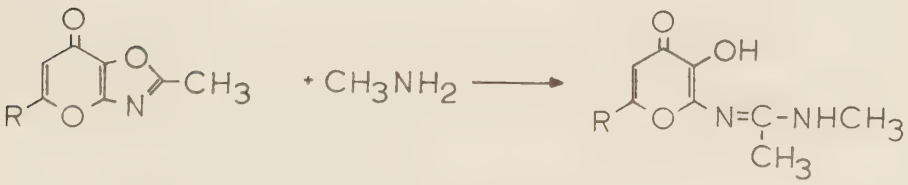


27

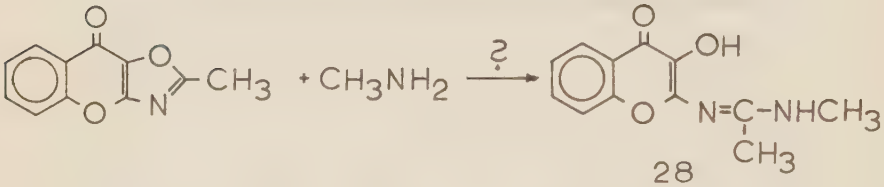
Das Signal der Methoxylgruppe erscheint im NMR-Spektrum bei 3,74 ppm (3H,s).
Das langwellige UV-Maximum liegt bei 312 nm und ist gegenüber dem 2-Amino-3-hydroxy-chromon um 20 nm hypsochrom verschoben.

4.3.4. Darstellung von Amidinen

Bei Pyrono-oxazolen ist es gelungen den Oxazolring durch Methylamin aufzuspalten und auf diesem Wege Amidine darzustellen.[56)]



Ich untersuchte, ob die von mir dargestellten Chromono-oxazole ähnlich reagieren.



28

2-Amino-3-hydroxy-chromon und das Amidin 28 können als homologe Trimethin-bzw. Monoaza-pentamethin-Merocyanine[76] angesehen werden. Bei Merocyaninen wird mit jeder zusätzlichen Doppelbindung die Absorptionsbande bathochrom verschoben ("Vinylensprung"). Durch "Aza-Substitution" der Kette erleiden Farbstoffe vom Cyanintyp eine hypsochrome Verschiebung, wenn zwischen dem "Aza-Stickstoffatom" und der Endgruppe eine ungerade Zahl von Methingruppen steht, dagegen eine bathochrome Verschiebung bei einer geraden Zahl von Methingruppen.[77] Das Amidin 28 sollte demnach eine gelb gefärbte Verbindung sein.

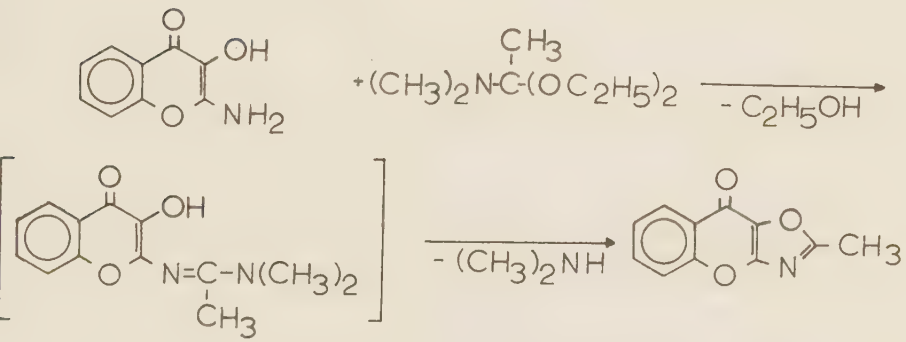
Beim Zutropfen von Methylamin zu einer äthanolischen Oxazollösung konnte ich tatsächlich eine Gelbfärbung feststellen.

Die dünnschichtchromatographische Auftrennung der Lösung ergab außerdem, daß nur eine gelbe Verbindung

enthalten war, die mit Eisen-III-chloridlösung eine grüne Färbung gab.

Beim Aufarbeiten konnte ich jedoch - auch nach Änderung der Reaktionsbedingungen - immer nur das Oxazol 23a isolieren. Anscheinend war 28 wenig stabil und cyclisierte rasch zum Oxazol.

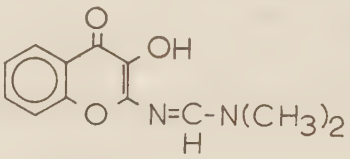
Eine elegante Methode zur Darstellung von Amidinen besteht in der Reaktion von Amidacetalen mit Aminen.[78] Bei der Reaktion von 2-Amino-3-hydroxychromon mit N,N-Dimethylacetamid-diäthylacetal konnte ich jedoch wiederum nur das Oxazol 23a isolieren. Ein Hinweis auf die Bildung von 29a als Zwischenprodukt könnte die Gelbfärbung der Lösung bei Zugabe des Acetals sein.



29a

23a

Mit Dimethylformamid-dimethylacetal hingegen gelang die Darstellung des gelben Amidins 29b.



29b

Die Dimethylaminogruppe tritt im NMR-Spektrum (in CF_3COOD) mit zwei Singuletts bei 3,65 ppm (3H,s) und 3,75 ppm (3H,s) auf. Das Methinproton erscheint mit einem Signal bei sehr tiefem Feld (9,02 ppm) (1H,s).

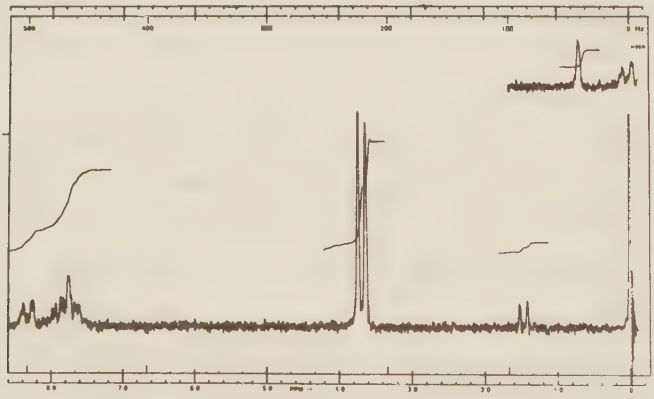


Abb.15 NMR-Spektrum von 29b (in CF_3COOD)

Das langwellige UV-Maximum von 29b ist gegenüber

dem 2-Amino-3-hydroxy-chromon um 43 nm batho-
chrom verschoben und liegt, der gelben Farbe von
29b entsprechend, bei 375 nm.

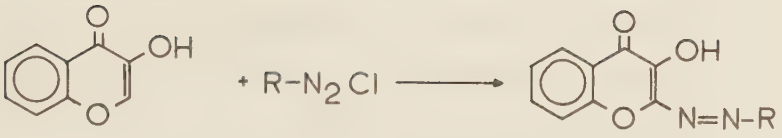
5. Reaktionen von 3-Hydroxy-chromon mit Diazonium- und Azidiniumsalzen

5.1. Reaktionen mit Diazoniumsalzen

3-Hydroxy-chromon kann, wie die Nitrierung zum 2-Nitro-3-hydroxy-chromon zeigt, durch elektrophile Reagentien in 2-Stellung substituiert werden:

Es sollte also auch eine Kupplung von 3-Hydroxy-chromon mit Diazoniumsalzen in 2-Stellung möglich sein. Diese Azoverbindungen könnten zu Hydrazinderivaten hydriert und dann als Ausgangsstoffe zur Synthese von Pyrazolon-Derivaten benutzt werden. Man würde so zu N-Chromonyl-substituierten Pyrazolonen mit Phenazon- oder Butazon-ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften gelangen.

Chromone sind schon sowohl am Benzolring[35)79)] wie am Pyronring[71)] durch eine Azogruppe substituiert worden. Beim Chromonol gelang mir in Eisessig/ Natriumacetat bzw. Äthanol/ Triäthylamin die Darstellung der Azofarbstoffe 30a-c in fast quantitativer Ausbeute.



30

30 a R = C_6H_5

b R = o-Br-C_6H_4

c R = p-C_6H_4-SO_3^- $(C_2H_5)_3NH^+$

Die IR- und NMR-Spektren von **30b** zeigen, daß der Azofarbstoff überwiegend in der Hydrazonform II vorliegt.

I II

Im IR-Spektrum von **30b** tritt nämlich keine OH-Bande auf wie bei **30a** (3210/cm) und **30c** (3220/cm), dafür aber neben der Chromoncarbonylbande bei 1630/cm eine weitere Bande bei 1670/cm.

Im NMR-Spektrum von **30b** erscheinen bei 14,46 ppm und 9,50 ppm zwei verbreiterte Singuletts, die nach D_2O-Zusatz verschwinden und einem Proton entsprechen.

Sie können der OH- bzw. NH-Form zugeordnet werden. **30a** bzw. **30c** zeigen bei 11,08 ppm (s) bzw. 10,81 ppm das Signal des OH-Protons. In allen drei NMR-Spektren fehlt das Signal für das olefinische Proton am C_2-Atom. Das beweist den Sitz der Azogruppe in 2-Stellung des Pyronrings.

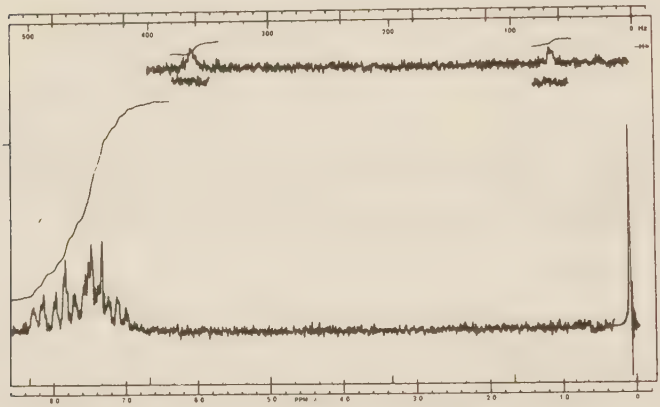


Abb.16 NMR-Spektrum von **30b** (in $CDCl_3$)

Auch das UV-Spektrum von **30b** unterscheidet sich auffallend von den Spektren von **30a** und **30c**: das UV-Maximum von **30a** liegt bei 510 nm, von **30c** bei 505 nm, von **30b** jedoch nur bei 486 nm.

30a konnte ich mit Natriumdithionit zur Aminoverbindung hydrogenolytisch aufspalten; eine entsprechende Reaktion ist auch bei anderen Azochromon-Derivaten mit Erfolg durchgeführt worden.[71)79)] Bei **30b** gelang

diese Hydrogenolyse zum 2-Amino-3-hydroxy-chromon nur mit Zink/ Salzsäure.

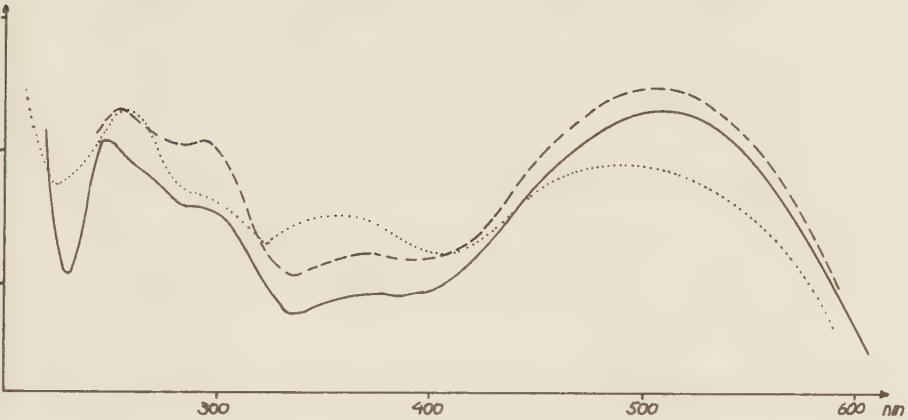
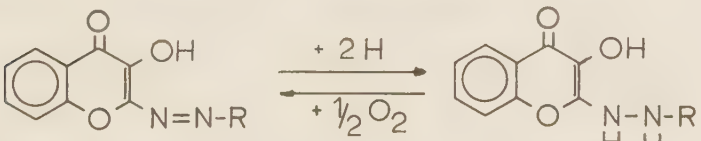


Abb.17 UV-Spektren von 30a (——), 30b (·····) und 30c (----) in Äthanol

5.1.2. Ich wollte nun durch Hydrierung der Azoverbindungen die Hydrazinderivate 31a-c darstellen:



30 31

Es gelang mir zwar, die dunkelroten, essigsauren Lösungen von 30a-c durch Hydrierung mit Pd/C unter Aufnahme der äquimolaren Menge Wasserstoff zu ent-

färben; die entstandenen Hydrazine 31a-c wurden aber an der Luft sofort wieder zu den Azofarbstoffen aufoxidiert. Auch durch Hydrieren in Acetanhydrid und anschließendes Erhitzen unter Stickstoff gelang es mir nicht, die Hydrazinstufe zu fassen.

5.2. Reaktionen mit Aziden und Azidiniumsalzen

5.2.1. Neben den unsymmetrisch substituierten Azochromonen 30a-c versuchte ich auch symmetrische Derivate herzustellen.

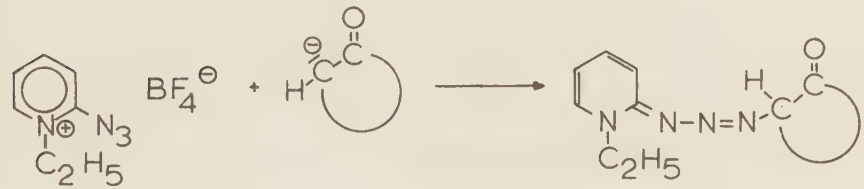
Die Darstellung symmetrischer Azoverbindungen ist schon vielfach durch Azogruppenübertragung von Aryl- oder Tosylaziden auf CH-acide Substanzen gelungen;[80] auch stabile Diazoverbindungen als Zwischenstufen konnten isoliert werden.

Entsprechend den Literaturvorschriften habe ich 3-Hydroxy-chromon mit Phenyl- und Tosylazid im alkalischen Medium umgesetzt. Die Reaktionsfähigkeit des 3-Hydroxy-chromons war aber für eine Substitution zu gering.

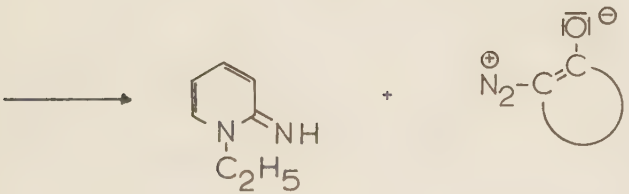
5.2.2. Azogruppen lassen sich aber auch mit Azidiniumsalzen übertragen.[81] Diese sind stärker polarisiert und reagieren daher auch mit reaktionsträgeren Methylengruppen. Balli und Mitarb. haben mit Azidiniumsalzen symmetrische Azoverbindungen hergestellt[82] und

folgenden Reaktionsverlauf formuliert:[83]

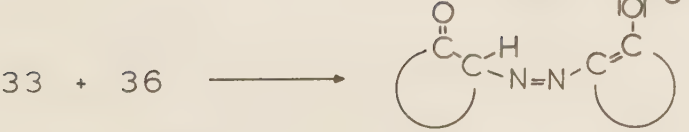
Das Azidiniumsalz 32 kuppelt mit der CH-aciden Verbindung 33 zu einer üblicherweise nicht isolierbaren Diazo-imino-verbindung 34. Diese zerfällt in das N-Äthyl-pyridon-imin 35 und eine Diazoverbindung 36, die mit der CH-aciden Verbindung 33 zum Azofarbstoff 37 reagiert.

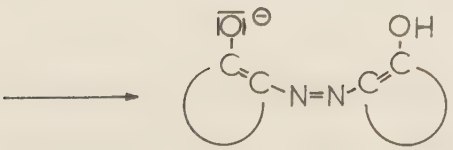


32 33 34



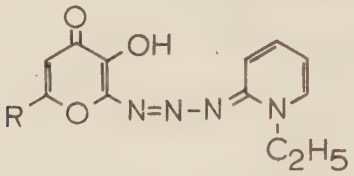
35 36



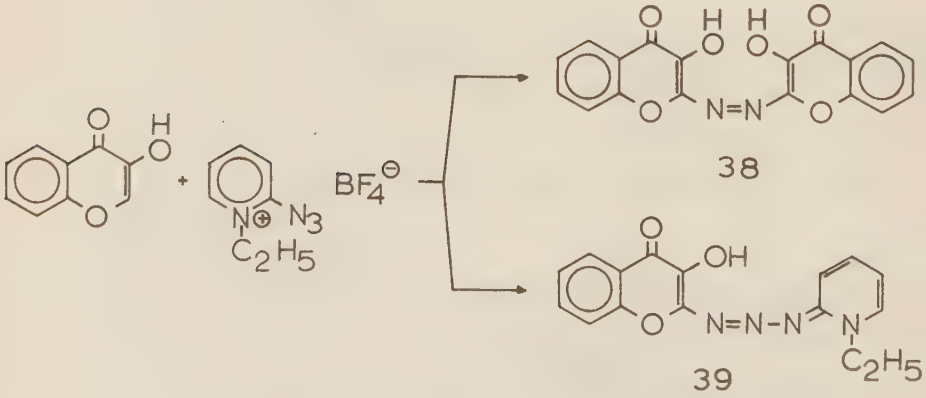


37

In neuerer Zeit konnte in der Reihe der monocyclischen 3-Hydroxy-pyrone die bisher nicht isolierbare Stufe der Diazo-iminoverbindung 34 dargestellt werden.[56)]



Zur Darstellung eines symmetrischen Azochromons versetzte ich die Lösung von 3-Hydroxy-chromon und Triäthylamin in Methanol mit 1-Äthyl-2-azido-pyridinium-fluoroborat. Unter Gasentwicklung färbte sich die Lösung orangerot. Aus der Reaktionslösung konnte ich eine gelbe, kristalline Verbindung isolieren.



Nach den bisherigen Kenntnissen hätte das symmetrische Azochromon 38 oder die Diazo-iminoverbindung 39

entstehen können.

Das langwellige UV-Maximum der isolierten Verbindung liegt bei 374 nm. Die Azoverbindungen **30a-c** zeigen aber ein Maximum um 500 nm. Außerdem erscheinen im NMR-Spektrum bei , 0 und 1,60 ppm die Signale einer N-Äthylgruppe. Damit scheidet die Bildung eines Azochromons **38** aus. Die Substanz gibt eine grüne Eisen-III-chloridreaktion; eine OH-Bande ist im IR-Spektrum allerdings - möglicherweise wegen starker Chelatisierung - nicht zu erkennen. Bei 1630/cm erscheint eine Carbonylbande.

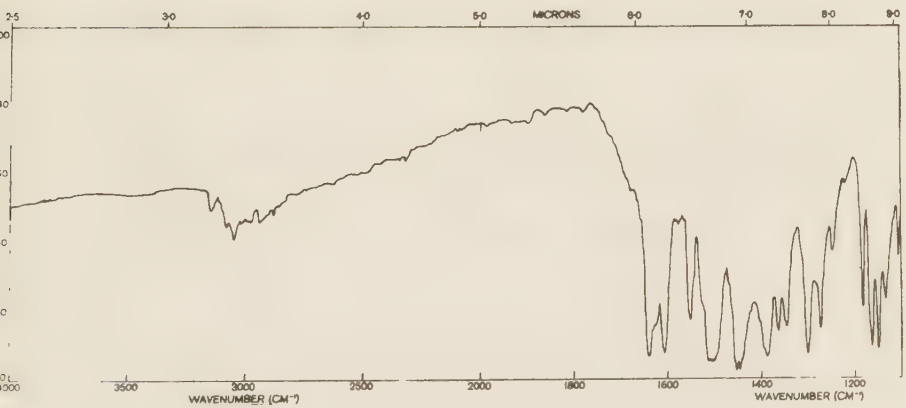


Abb.18 IR-Spektrum von **40** (in KBr)

Im NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) treten neben den Signalen für die N-Äthylgruppe ein aufgespaltenes Triplett bei 6,75 ppm (1H) und ein Doppeldublett bei 8,82 ppm (1H) auf, die den Protonen am C_5- und C_6-Atom des

Pyridinrings zugeordnet werden können. Wird das NMR-Spektrum in DMSO-d_6 aufgenommen, so erkennt man außerdem bei 8,35 ppm (1H) ein Doppeldublett, das vom Proton am C_5-Atom des Chromonsystems hervorgerufen wird. Ein Signal für das Proton am C_2-Atom des Chromons fehlt; dies spricht dafür, daß die 2-Stellung des Chromonrings substituiert ist.

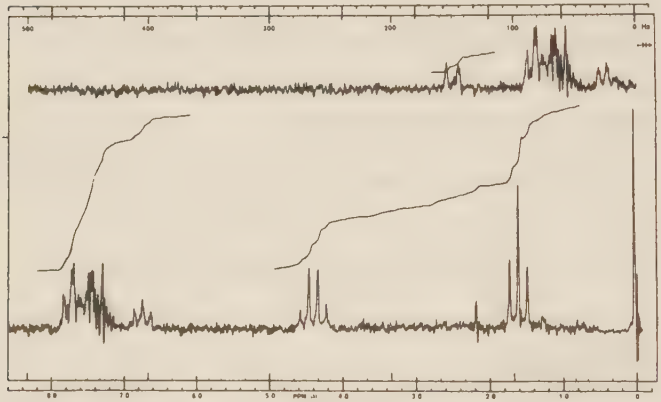
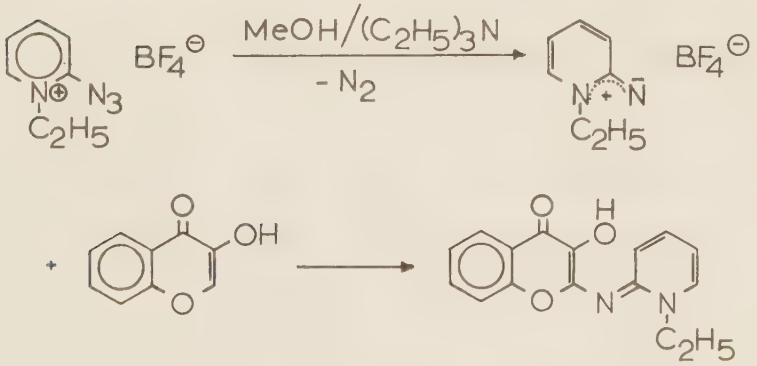


Abb.19 NMR-Spektrum von **40** (in $CDCl_3$)

Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß das Imino-diazochromon **39** entstanden ist. Das MS-Spektrum zeigt aber den Molekülpeak bei $\frac{m}{e}$ 282, also ein um die Massenzahl 28 kleineres Molekulargewicht als es der Verbindung **39** entsprechen würde. Die CHN-Analysen ergaben, daß der Verbindung die Summenformel $C_{16}H_{14}N_2O_3$ zukommt. Sie enthält also zwei Stickstoffatome weniger als **39**.

Demnach könnte bei der Umsetzung von 3-Hydroxy-chromon mit 1-Äthyl-2-azido-pyridinium-fluoroborat unter Stickstoffabspaltung das 2-(1'-Äthyl-2'-imino-1',2'-dihydropyridin(2'))-3-hydroxy-chromon (40) entstanden sein.

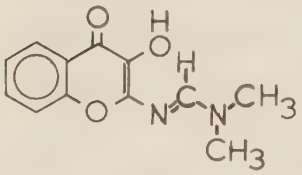
Wie ich fand, zersetzt sich eine methanolische Lösung von 1-Äthyl-2-azido-pyridinium-fluoroborat durch Zugabe von Triäthylamin. Unter Gasentwicklung färbt sich die Lösung braun. Man kann annehmen, daß durch Stickstoffabspaltung ein Nitrenium-Ion entstanden ist, das dann das 3-Hydroxy-chromon elektrophil am C_2-Atom angreift worauf sich 40 bildet.



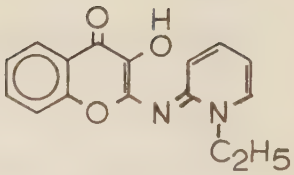
40

Als Beweis für die nach 40 formulierte Struktur kann auch ein Vergleich mit 29b dienen. Das Amidin 29b und das Imino-chromon 40 zeigen eine

ähnliche Konstitution.



29b



40

Tatsächlich zeigt der Kurvenverlauf der beiden UV-Spektren eine deutliche Übereinstimmung.

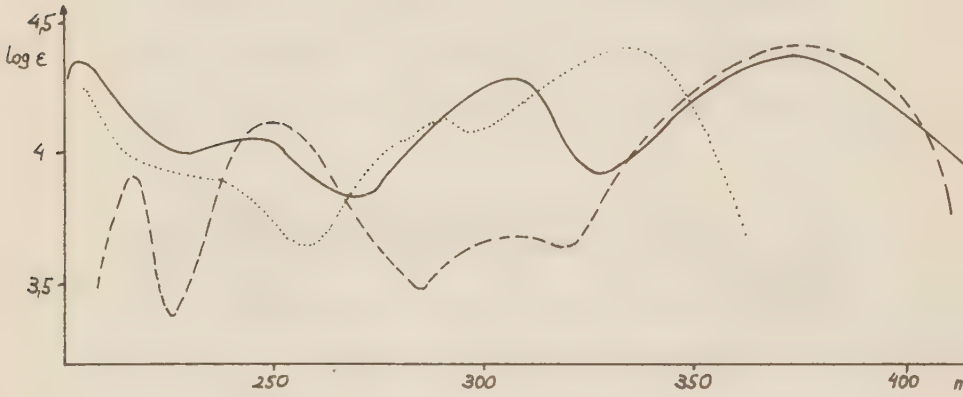
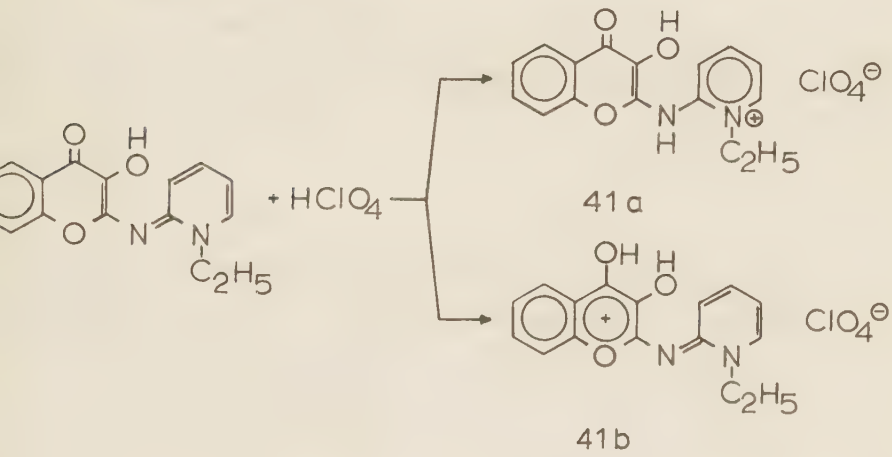


Abb.20 UV-Spektren von 29b (----), 40 (——) und 41a (·····) in Äthanol

Durch Zugabe von Perchlorsäure zu einer Lösung von 40 in Chloroform fällt eine farblose Verbindung aus. Im IR-Spektrum des Perchlorats erscheint neben einer schwachen Bande bei 3330/cm eine Carbonylbande bei 1715/cm, während die kleinen Banden bei 1645/cm

und 1620/cm von -C=N-Schwingungen herrühren dürften. Den Analysen und Spektren nach hat sich das Salz 41a gebildet.



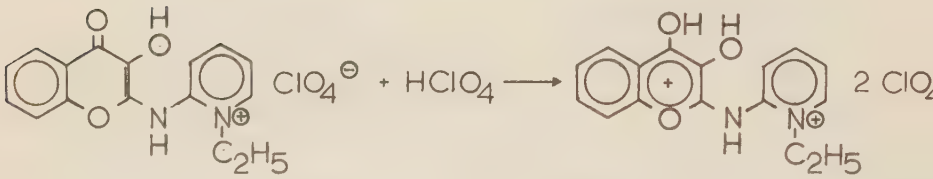
41a

41b

Die Bildung des Benzo-pyrylium-perchlorats 41b kann man wegen der Carbonylbande im IR-Spektrum ausschliessen. In Äthanol löste sich das Perchlorat mit gelber Farbe - wie des UV-Spektrum, das mit dem Spektrum von 40 übereinstimmt, zeigte - unter Freiwerden der Base. Ich versetzte daher die Lösung des Perchlorats zusätzlich mit etwas Perchlorsäure. Das UV-Maximum der nun farblosen Lösung liegt nur noch bei 334 nm; denkbar ist auch, daß durch die weitere Zugabe von Perchlorsäure das Benzo-pyrylium-perchlorat 41c entstanden ist.

Das UV-Spektrum des Amidins 29b verändert sich durch Zusatz von Perchlorsäure nur wenig. Offensicht-

lich ist dies durch die andersartige Substitution des endständigen Stickstoffatoms bedingt.



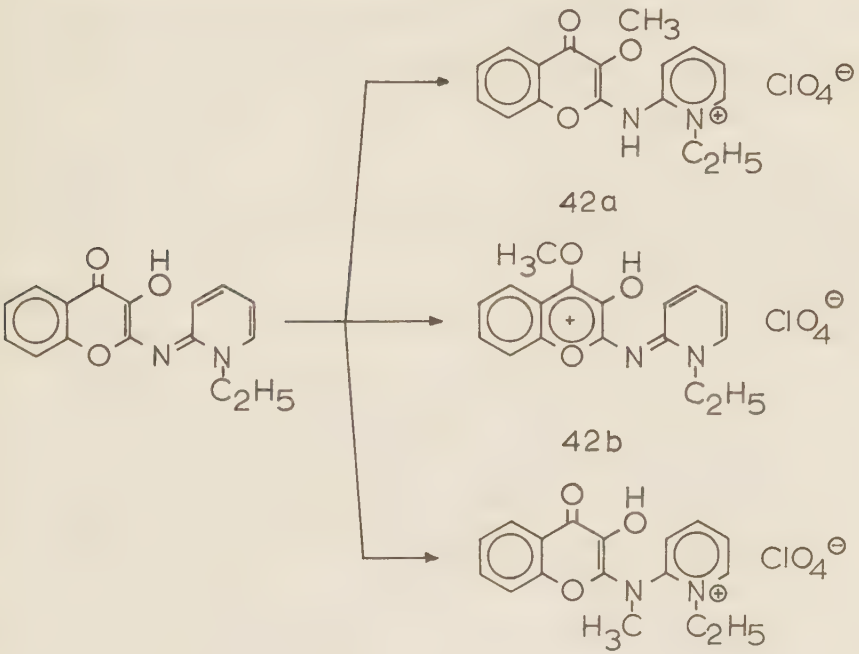
41c

Da die IR- und NMR-Spektren von 40 keinen Hinweis auf eine Hydroxylgruppe geben, die Eisen-III-chloridreaktion jedoch positiv ausfällt, versuchte ich durch Methylierung oder Acetylierung ein 3-Methoxy- oder 3-Acetoxyderivat darzustellen und somit eine Hydroxylgruppe bei 40 nachzuweisen.

Beim Erhitzen der Substanz in Acetanhydrid bis 80° war keine Reaktion festzustellen; 40 konnte ich zurückgewinnen. Erhitzte ich auf 100° und höher, so zersetzte sich die Substanz völlig. Mit Diazomethanlösung reagierte die methanolische Lösung von 40 ebenfalls nicht, dagegen jedoch mit Dimethylsulfat bzw. Toluolsulfonsäuremethylester in absolutem Aceton und Kaliumcarbonat-Zusatz. Da die Isolierung des Reaktionsproduktes Schwierigkeiten bereitete, versetzte ich die Reaktionslösung mit wenig Perchlorsäure und konnte so leicht eine farblose Substanz isolieren.

Im NMR-Spektrum der Verbindung erscheint bei 4,43 ppm (3H

das Signal einer Methylgruppe. Prinzipiell ist die Bildung folgender Reaktionsprodukte möglich:



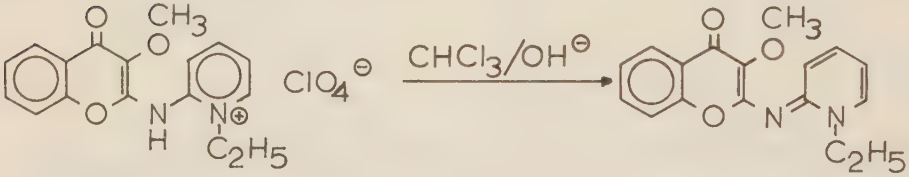
42a

42b

42c

Das IR-Spektrum ist dem von 41a ähnlich. Wegen der Carbonylbande bei 1710/cm scheidet deshalb die Bildung des Benzo-pyrylium-perchlorats 42b aus. Trisubstituierte Amidine können mit Methyljodid quartäre Ammoniumsalze bilden.[84] Wäre 42c entstanden, so müßte es in organischen Lösungsmitteln unlöslich sein; aus 42a sollte man die Base isolieren können. Tat-

sächlich erhielt ich durch Extraktion nach Alkali-Zusatz eine schwach gelbliche Substanz, die wegen der Spektren und Analysen als das 3-Methoxyderivat von 40 anzusehen ist. Das Perchlorat hat demnach die Struktur 42a.



42a 43

Die Carbonylbande liegt im IR-Spektrum von 43 bei 1635/cm. Das Signal der Methoxylgruppe erscheint im NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) bei 4,20 ppm (3H,s). Das langwellige UV-Maximum ist gegenüber 40 stark hypsochrom verschoben und liegt bei 329 nm.

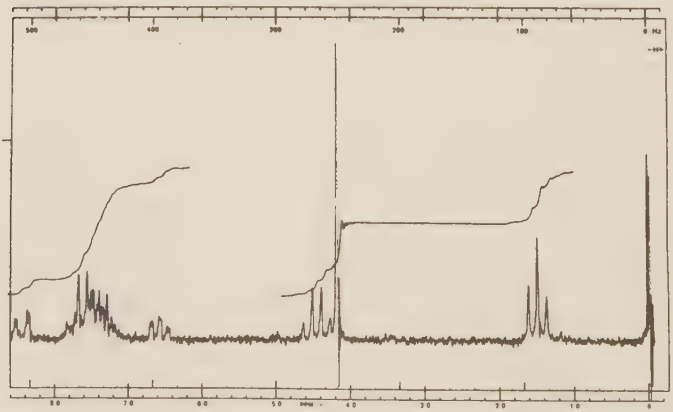


Abb.21 NMR-Spektrum von 43 (in $CDCl_3$)

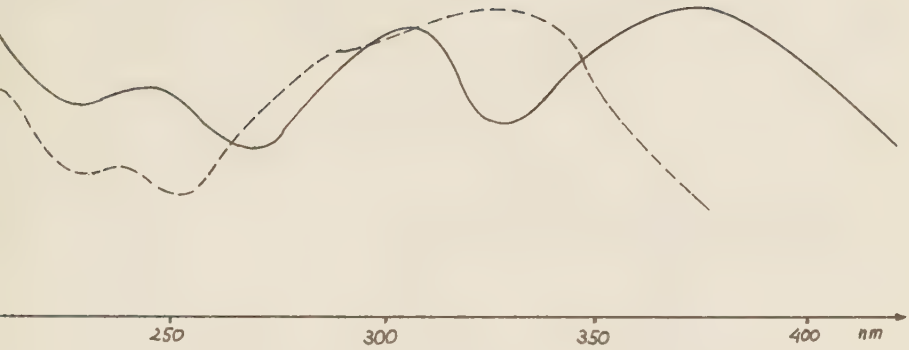
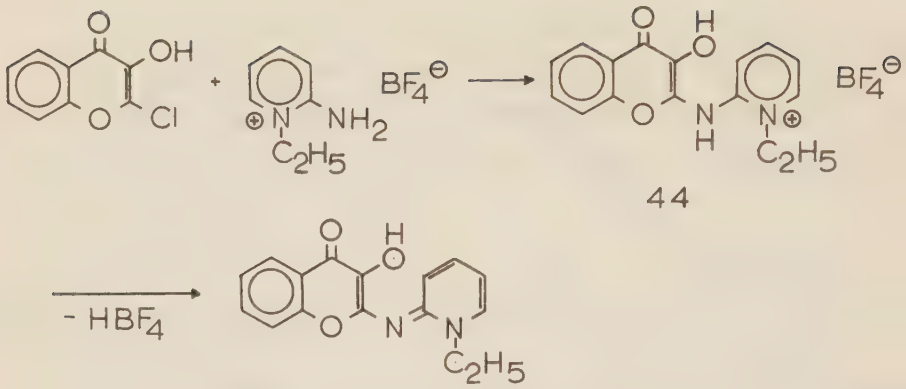


Abb.22 UV-Spektren von 40 (——) und 43 (----) in Äthanol

5.2.3. Als weiteren Beweis für die Struktur von 40 versuchte ich die Verbindung auf einem anderen Syntheseweg herzustellen.

Wie ich fand, kann 2-Chlor-3-hydroxy-chromon mit Aminen zu 2-Amino-3-hydroxy-chromonen umgesetzt werden.(siehe Kap.6, Seite 97)

Es sollte also auch möglich sein, 2-Chlor-3-hydroxy-chromon (13) mit 1-Äthyl-2-amino-pyridinium-fluoroborat zu 44 umzusetzen und durch Zugabe von Lauge die Fluoroborsäure abzuspalten. Das Endprodukt müßte mit 40 identisch sein.



44

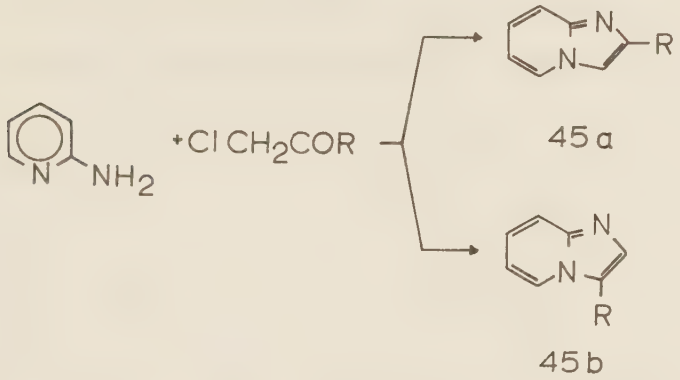
Da mir jedoch die Alkylierung des 2-Aminopyridins mit Triäthyl-oxonium-fluoroborat nicht gelang, setzte ich zuerst 13 mit 2-Aminopyridin in Xylol um. Aus der Reaktionslösung konnte ich schwach gelbliche Kristalle isolieren.

Das IR-Spektrum zeigt außer einer Carbonylbande bei 1665/cm keine bemerkenswerten Absorptionen, vor allem keine OH- oder NH-Banden. Auch die Eisen-III-chlorid-reaktion verlief negativ. Offensichtlich hat 2-Amino-pyridin anders als erwartet reagiert.

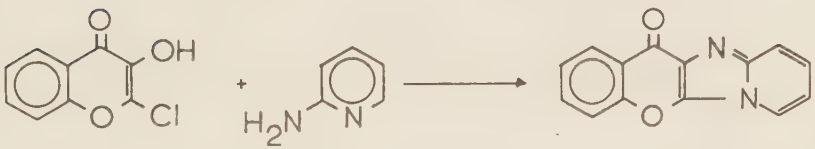
Reaktionen von 2-Aminopyridin sind eingehend von Tschitschibabin untersucht worden.[85] Er stellte fest, daß es mit α-Halogenketonen zu Pyrimidazolderivaten reagiert.

Bei dieser Reaktion könnten die Isomeren 45a und 45b entstehen. Tschitschibabin konnte beweisen, daß das C-Atom, an dem das Halogenatom sitzt, immer mit

dem Ringstickstoff reagiert; es entsteht also 45a.



Bei der Reaktion von 13 mit 2-Aminopyridin ist demnach das Chromono[3,2-b]-pyrimidazol (46) entstanden.



Im NMR-Spektrum von 46 (in CF_3COOD) fallen zwei Doppeldubletts bei 8,75 ppm (1H) und 9,05 ppm (1H) auf. Sie werden durch das Proton am C_5-Atom des Chromons bzw. durch das Proton am C_6-Atom des Pyridins hervorgerufen.

Der Molpeak liegt im MS-Spektrum erwartungsgemäß bei $\frac{m}{e}$ 236. Durch weitere Fragmentierung entstehen als

größte Peaks $\frac{m}{e}$ 180, $\frac{m}{e}$ 179, $\frac{m}{e}$ 104, $\frac{m}{e}$ 78 und $\frac{m}{e}$ 76.
Das langwellige UV-Maximum liegt bei 352 nm.

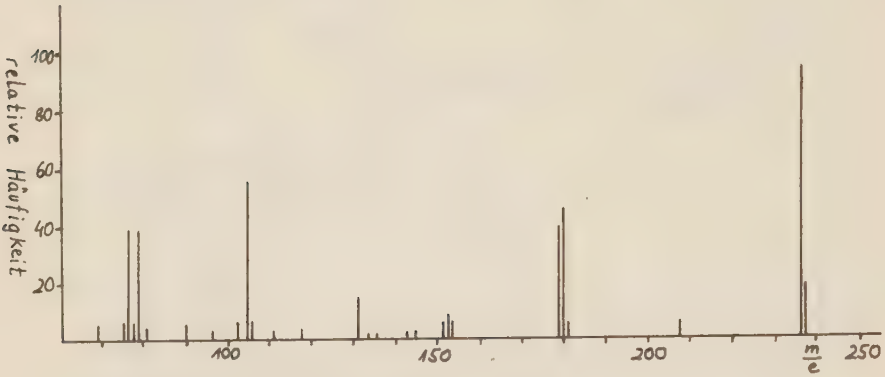
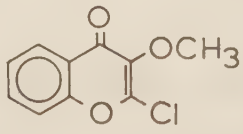


Abb.23 MS-Spektrum von 46

Um bei der Reaktion von 13 mit 2-Aminopyridin die Ringschlußreaktion zu verhindern, methylierte ich 13 mit Diazomethan und erhielt 2-Chlor-3-methoxy-chromon (47).



47

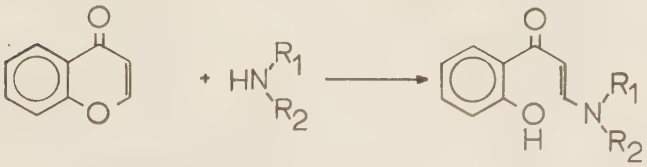
47 reagiert jedoch selbst mit dem 10-fachen Überschuß an 2-Aminopyridin nicht mehr. Der nucleophile Angriff am C_2-Atom ist demnach offensichtlich nur bei freier Hydroxylgruppe möglich.

6. Reaktionen von 3-Hydroxy-chromon und 2-Chlor-3-hydroxy-chromon mit Aminen

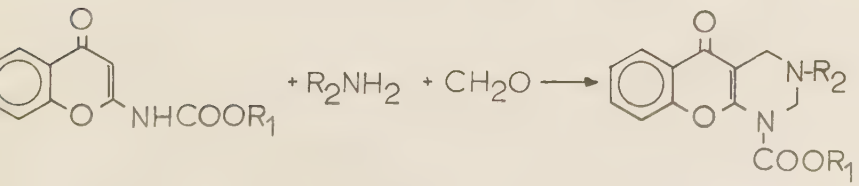
6.1. Reaktionen von Chromonen mit Aminen

Als vinyloge Lactone reagieren Chromone mit nucleophilen Reagentien bevorzugt am C_2-Atom:

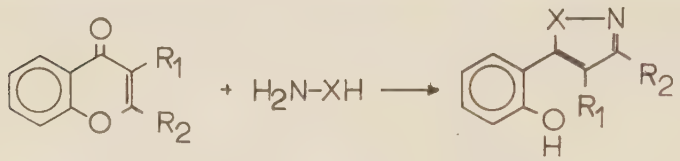
Sowohl mit primären wie auch mit sekundären Aminen wird dabei meistens der Pyronring unter Bildung von Enaminen aufgespalten.[30)31)86)]



Erhitzt man 2-Acylamino-chromone mit Aminen und Formaldehyd, so unterbleibt die Aufspaltung. Stattdessen bildet sich ein Chromono[2,3-d]tetrahydropyrimidin.[87)]



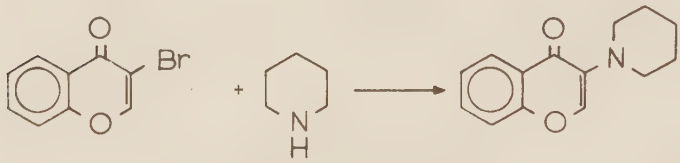
Mit Hydrazinen oder Hydroxylamin können sich nach der Spaltung des Pyronrings in einer Ringschluß-reaktion Pyrazole[88] oder Isoxazole[89] bilden.



X = NR

X = O

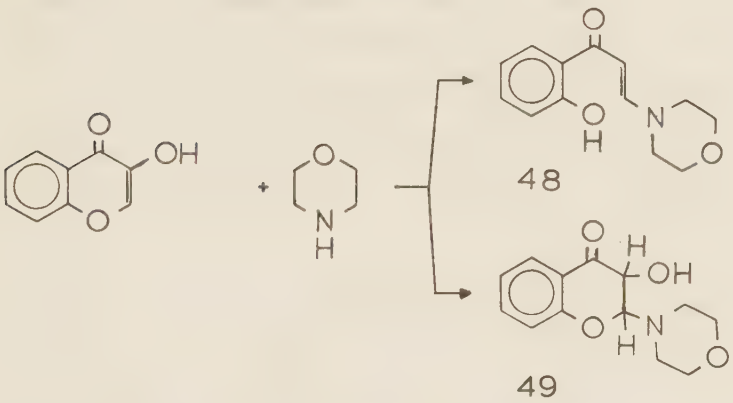
Die Chromonstruktur bleibt erhalten, wenn man 3-Halogen-chromone mit sekundären Aminen umsetzt, mit Piperidin entsteht z.B. das 3-Piperidino-chromon.[37]



6.2.1. Reaktionen von 3-Hydroxy-chromon mit Aminen

Durch Erhitzen von 3-Hydroxy-chromon mit Morpholin in Methanol erhielt eine fast farblose Substanz, die sich den C,H,N-Analysen und der Molekulargewichts-bestimmung nach aus je einem Äquivalent 3-Hydroxy-chromon und Morpholin gebildet haben mußte. Für die

Formulierung des Reaktionsproduktes gibt es prinzipiell folgende Möglichkeiten:



48

49

Wie bei den meisten Reaktionen von Chromonen mit Aminen könnte sich unter Spaltung des Pyronrings das Enamin 48 gebildet haben. Die Farblosigkeit des Reaktionsproduktes spricht aber gegen diese Formulierung, da Enamine vom Typ 48 gelbgefärbte Verbindungen sind.[90]

Durch Addition von Morpholin an 3-Hydroxy-chromon oder durch Ringschluß aus 48 könnte das 2-Amino-3-hydroxy-chromanon 49 entstehen.

Im NMR-Spektrum der Verbindung müßten nach dieser Formulierung die beiden Protonen am C_2- und C_3-Atom zwei Dubletts mit gleicher Kopplungskonstanten ergeben. Signale dieser beiden Protonen sind aber nicht zu erkennen. Außer den Signalen vier aromatischer

Protonen erscheint bei 5,88 ppm das Signal eines OH- oder NH-Protons, das nach D_2O-Zusatz verschwindet. Die Protonen des Morpholins werden durch ein Singulett bei 3,86 ppm wiedergegeben[91]; möglicherweise sind die vier N-Methylen-Protonensignale durch eine benachbarte OH-Gruppe zu tieferem Feld verschoben.

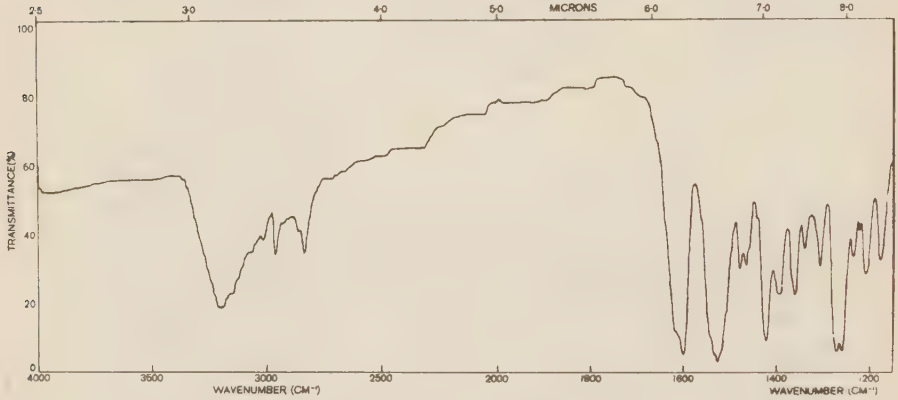


Abb.24 IR-Spektrum von 50a (in KBr)

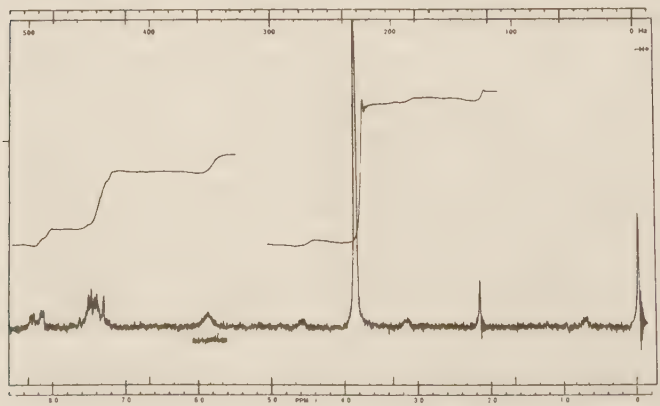
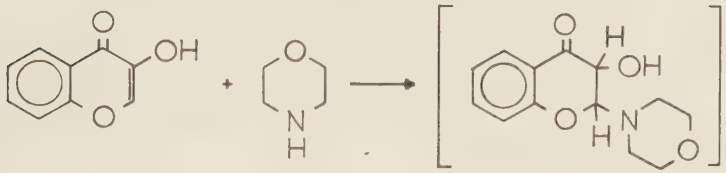
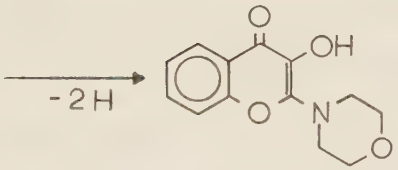


Abb.25 NMR-Spektrum von 50a (in $CDCl_3$)

Dem NMR-Spektrum nach könnte es sich also um das 2-Morpholino-3-hydroxy-chromon (50a) handeln, das durch Dehydrierung aus 49 entstanden ist.



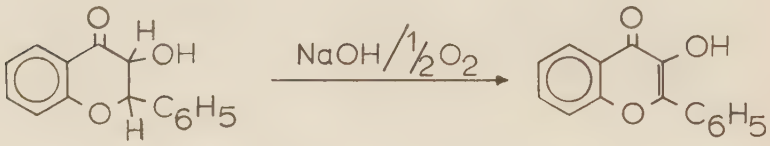
49



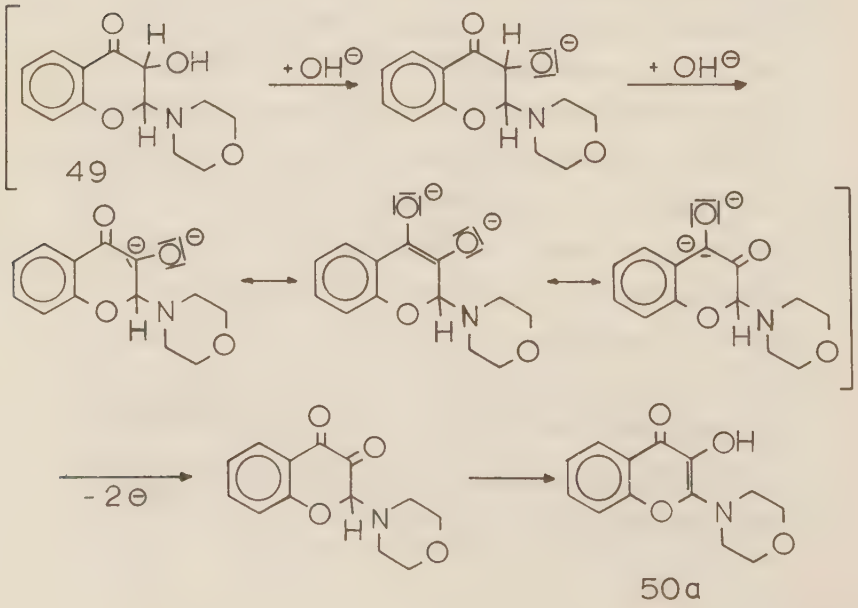
50a

Als Oxidationsmittel konnte unter den gegebenen Versuchsbedingungen nur Luftsauerstoff in Betracht gezogen werden. Um das zu beweisen, erhitzte ich eine methanolische Lösung von 3-Hydroxy-chromon mit Morpholin unter Stickstoffbegasung. In der Reaktionslösung konnte ich dünnschichtchromatographisch 50a nicht nachweisen, 3-Hydroxy-chromon konnte zurückgewonnen werden. Leitet man dagegen durch die Reaktionslösung bei Raumtemperatur einen lebhaften Luftstrom, so ist 50a nach kurzer Zeit durch seine dunkelblaue Eisen-III-chloridreaktion nachweisbar. Eine ähnliche Reaktion ist für das Dihydroflavonol beschrieben worden. Reichel und Steudel[92] fanden, daß

beim Durchleiten von Luft durch eine methanolische Dihydroflavonollösung, der etwas Natronlauge zugesetzt worden war, eine vollständige Oxidation zum Flavonol eintritt.



Eine Dehydrierung von 49 zu 50a wird verständlich, wenn man 49 als Reduktonat ansieht. In alkalischer Lösung kann, unter Fortnahme von Protonen durch OH^--Ionen, ein Endiolat-Dianion entstehen, welches dann in der alkalischen Lösung die Reduktionswirkung zeigt.[93] 49 reagiert deshalb gleich zu 50a weiter.



Der Beweis für die Formulierung nach 50a konnte durch das MS-Spektrum geführt werden. Der Molpeak liegt bei $\frac{m}{e}$ 247 und nicht bei $\frac{m}{e}$ 249, wie es für 49 zu erwarten wäre. Die kleinen Peaks $\frac{m}{e}$ 216, $\frac{m}{e}$ 204, $\frac{m}{e}$ 202 und $\frac{m}{e}$ 189 entstehen durch Abbau des Morpholins.[94] Aus $\frac{m}{e}$ 189 entsteht durch HCN-Abspaltung $\frac{m}{e}$ 162 (3-Hydroxy-chromon)

$\frac{m}{e}$ 189 $\frac{m}{e}$ 162

Der zwischen den Massenzahlen $\frac{m}{e}$ 70 und $\frac{m}{e}$ 162 liegende Teil des MS-Spektrums entspricht weitgehend dem des 3-Hydroxy-chromons.

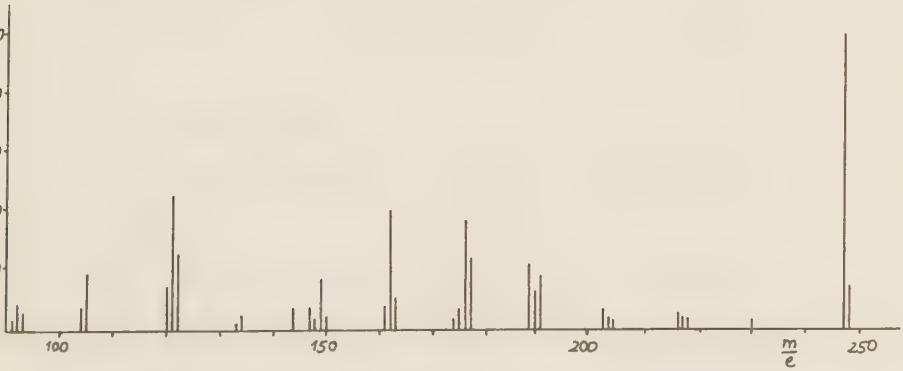
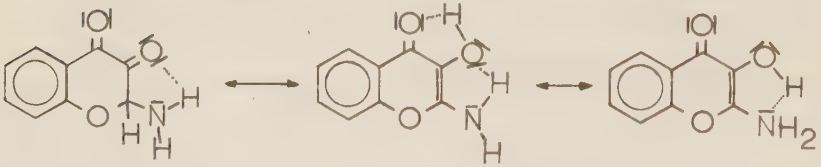


Abb.26 MS-Spektrum von 50a

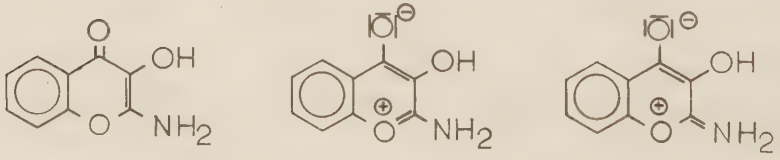
Piperidin und Dimethylamin reagieren mit 3-Hydroxy-chromon in der gleichen Weise zum 2-Piperidino-3-hydroxy-chromon (50b) und 2-Dimethylamino-3-hydroxy-chromon (50c).

Die UV-, IR- und NMR-Spektren von 50b und 50c sind denen von 50a sehr ähnlich. Der Molpeak im MS-Spektrum von 50b hat erwartungsgemäß die Massenzahl $\frac{m}{e}$ 245.

Auffallend ist die starke bathochrome Verschiebung der langwelligen UV-Maxima von 50a (350 nm), 50b (355 nm) und 50c (354 nm) gegenüber dem 2-Amino-3-hydroxy-chromon (332 nm). Offensichtlich wird die Lage der UV-Maxima stark durch verschiedene Wasserstoffbrückenbindungen beeinflußt.

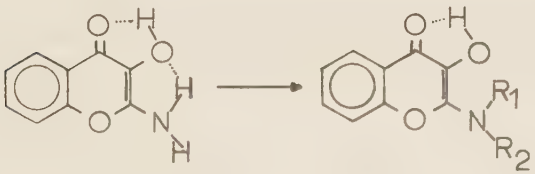


Als vinyloges Säureamid kann 2-Amino-3-hydroxy-chromon durch folgende Grenzstrukturen beschrieben werden:



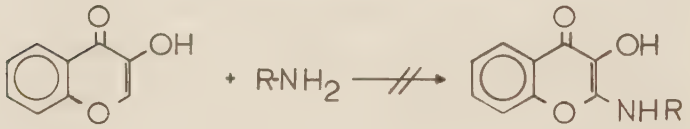
Ia Ib Ic

Nach Ic kann eine Wasserstoffbrücke eher zwischen der Hydroxylgruppe und dem Carbonylsauerstoff gebildet werden als zwischen dem Stickstoff und der Hydroxylgruppe. Letztere wäre durch eine zweifache Alkylierung des Stickstoffs sterisch nicht behindert, sie kann deshalb das kurzwelligere UV-Maximum des 2-Amino-3-hydroxy-chromons gegenüber den beschriebenen N-Alkylderivaten 50a-c nicht erklären. Auch zwischen der Aminogruppe und dem Hydroxylsauerstoff kann eine wasserstoffbrücke gebildet werden. Das könnte die beobachtete hypsochrome Verschiebung erklären. Durch zweifache Alkylierung des Stickstoffs ist jedoch diese wasserstoffbrücke nicht mehr möglich.



Eine Alkylierung des Stickstoffs würde aber die Ausbildung eines Zwitterions nach Ic fördern. Um zu untersuchen, wie sich eine Monoalkylierung des Stickstoffs auf die Lage des UV-Maximums aus-

wirkt, versuchte ich, 3-Hydroxy-chromon mit Methylamin bzw. Anilin umzusetzen. Es gelang mir aber auf diese Weise nicht, das 2-Methylamino-3-hydroxy-chromon (50d) oder 2-Anilino-3-hydroxy-chromon (50e) herzustellen. Die Reaktion führte nicht zu einheitlichen Produkten.

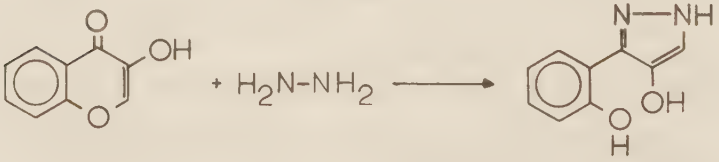


50

50 d R = CH_3

e R = C_6H_5

Mit Hydrazinhydrat reagiert 3-Hydroxy-chromon dagegen unter Bildung des Pyrazolderivates 51.



51

Die Chromoncarbonylbande ist im IR-Spektrum von 51 verschwunden. Im NMR-Spektrum treten bei 12,63 ppm, 11,16 ppm und 9,14 ppm drei Signale auf, die nach

D_2O-Zusatz verschwinden und den OH- und NH-Protonen zugeordnet werden können.

Wegen der fehlenden Chromonstruktur liegt das langwellige UV-Maximum nur noch bei 294 nm.

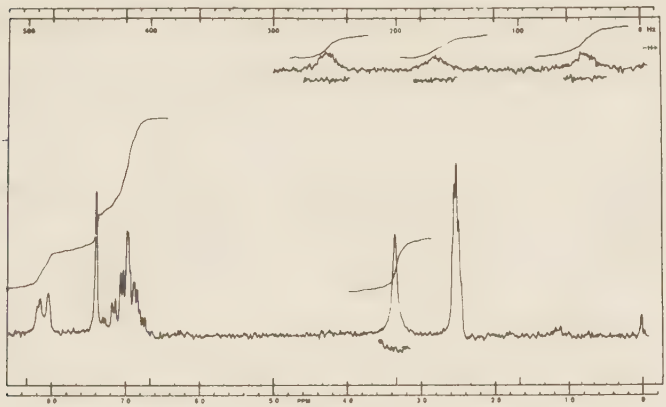
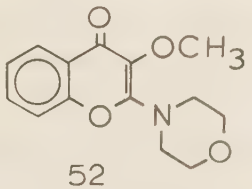


Abb.27 NMR-Spektrum von 51 (in DMSO-d_6)

6.2.2. 50a reagiert leicht mit ätherischer Diazomethanlösung zum 2-Morpholino-3-methoxy-chromon (52).

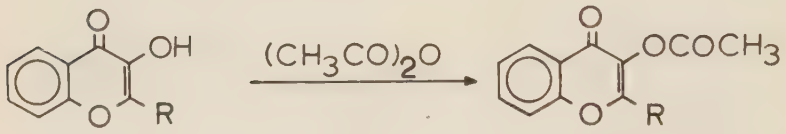


52

In $CDCl_3$ ergibt die Methoxylgruppe im NMR-Spektrum mit den Morpholinprotonen ein Singulett bei 3,85 ppm,

während in CF_3COOD die Signale der Methoxylgruppe bei 3,96 ppm und des Morpholins bei 4,42 und 4,32 ppm auftreten. Das langwellige UV-Maximum ist gegenüber **50a** um 24 nm hypsochrom verschoben: λ_{max} : 326 nm.

6.2.3. **50a** und **50b** lassen sich durch Kochen in Acetanhydrid in ihre 3-Acetylderivate **53a** und **53b** überführen.



53

53 a R = -N O

b R = -N

Die Enolesterbanden liegen in den IR-Spektren von **53a** und **53b** bei 1770 bzw. 1775/cm. Die Lage dieser Banden beweist ebenfalls, daß es sich bei **50a** und **50b** um 3-Hydroxy-chromonderivate handelt, da eine solche Bande bei allen von mir dargestellten 3-Acetoxy-chromonen an dieser Stelle auftritt.
Die UV-Maxima von **53a** und **53b** sind gegenüber **50a** und **50b** um 34 bzw. 35 nm auf 316 bzw. 320 nm hypsochrom verschoben.

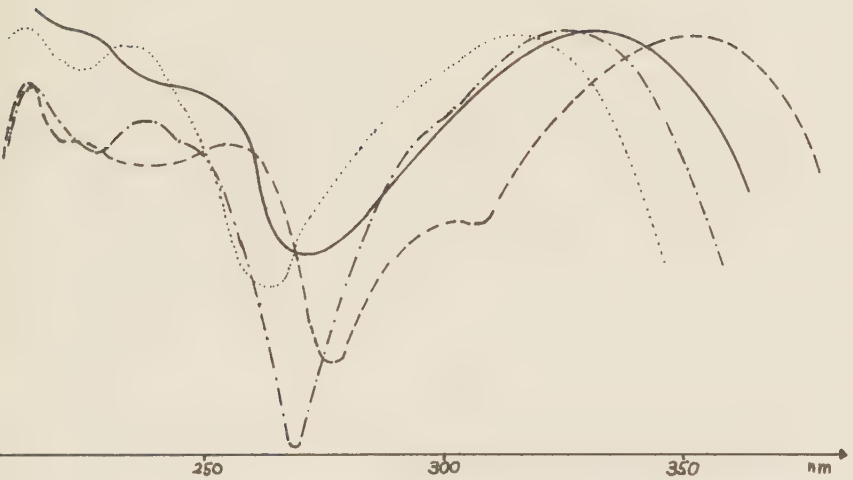
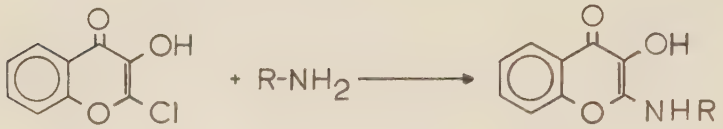


Abb.28 UV-Spektren von 16 (——), 50a (----), 52 (-·-·-) und 53a (·····) in Äthanol

6.3. Reaktionen von 2-Chlor-3-hydroxy-chromon mit Aminen

Entsprechend der Reaktion von 3-Halogen-chromonen mit Aminen zu 3-Amino-chromonen[37] habe ich 2-Chlor-3-hydroxy-chromon (13) mit Morpholin, Piperidin und Dimethylamin umgesetzt. Auf diese Weise gelang mir die Darstellung der bereits beschriebenen Amino-chromone 50a-c. Da 3-Hydroxy-chromon mit primären Aminen nicht zu mono-alkylierten 2-Amino-3-hydroxy-chromonen reagierte, versuchte ich, diese durch Reaktion von 13 mit primären Aminen zu erhalten. Tatsächlich konnte ich nach dieser Methode ohne

Schwierigkeiten 50d und 50e synthetisieren.



50

50 d R = CH_3

e R = C_6H_5

In den IR-Spektren von 50d und 50e erscheinen bei 3390 bzw. 3360/cm die NH-Banden.

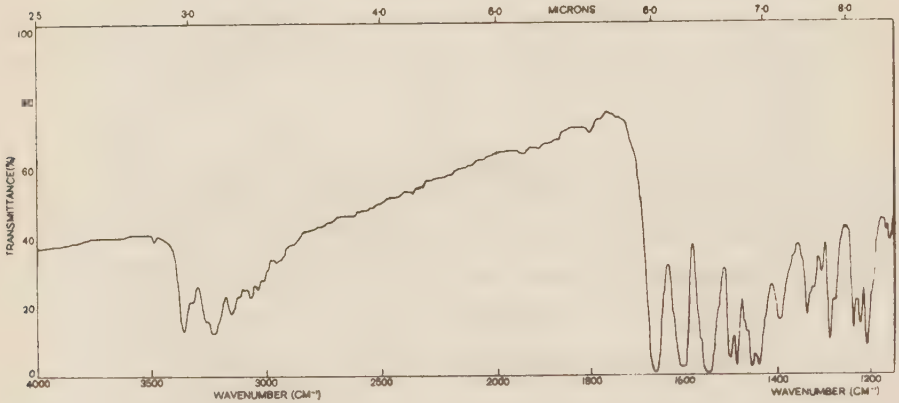


Abb.29 IR-Spektrum von 50e (in KBr)

Das langwellige UV-Maximum von 50d liegt bei 340nm und damit zwischen 50c (354 nm) und dem 2-Amino-3-hydroxy-chromon (332 nm). Wegen der Phenylgruppe ist das UV-Maximum von 50e gegenüber 50d um 17 nm

bathochrom verschoben und liegt bei 357 nm.

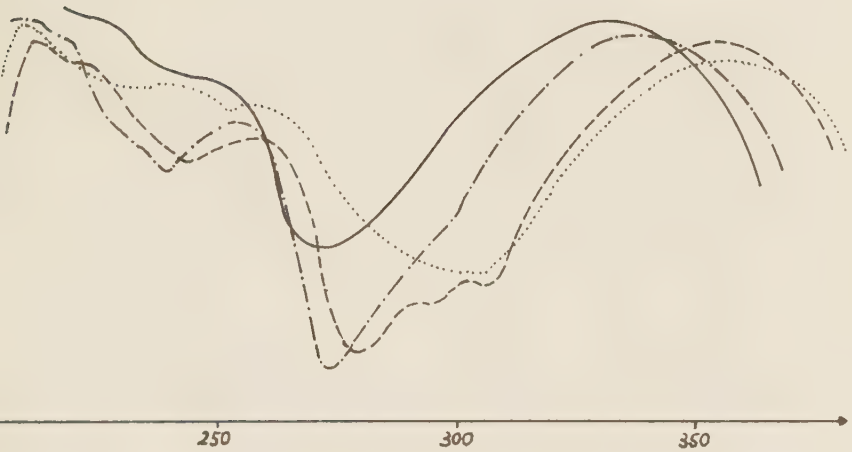
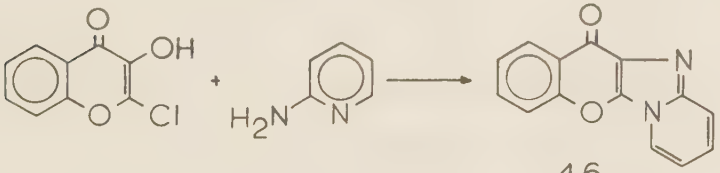


Abb.30 UV-Spektren von 16 (——), 50c (----), 50d (-·-·-) und 50e (·····) in Äthanol

Die Reaktion von 2-Chlor-3-hydroxy-chromon mit 2-Amino-pyridin führt zu dem schon auf Seite 83 beschriebenen Chromono[2,3-b]pyrimidazol.



46

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über die Reaktionsfähigkeit des 3-Hydroxy-chromons berichtet.
3-Hydroxy-chromon kann durch Kochen mit P_2S_5 in die entsprechende 4-Thioverbindung überführt werden.
Die physikalischen und chemischen Eigenschaften von 3-Hydroxy-chromon, 3-Hydroxy-4-thio-chromon und einigen ihrer 3-O-Derivate werden einander gegenübergestellt.
Mit elektrophilen Reagentien reagiert 3-Hydroxy-chromon in 2-Stellung, insbesondere entsteht mit Salpetersäure 2-Nitro-3-hydroxy-chromon.
Beim Erhitzen der Nitroverbindung mit Acetylchlorid bzw. -bromid wird die Nitrogruppe gegen Chlor bzw. Brom ausgetauscht. 2-Chlor-3-hydroxy-chromon, das durch Hydrolyse aus 2-Chlor-3-acetoxy-chromon darstellbar ist, kondensiert beim trockenen Erhitzen zum symmetrischen Bis-chromono-p-dioxin.
Mit Natriumdithionit kann 2-Nitro-3-hydroxy-chromon zur 2-Aminoverbindung reduziert werden. Diese reagiert mit Carbonsäurechloriden zu 2-Acylamino-chromonen, mit Sulfonsäurechloriden jedoch zu 2-Amino-3-benzolsulfoxy-chromonen; 2-Chloracetylamino-3-hydroxy-chromon läßt sich zu einem Chromono-oxazin cyclisieren. Durch Erhitzen von 2-Amino-3-hydroxy-chromon

mit Säureanhydriden entstehen Oxazolderivate. Mit Formamidacetal bildet es ein Formamidinderivat. 3-Hydroxy-chromon wird bei der Reaktion mit Diazoniumsalzen in 2-Stellung durch eine Azogruppe substituiert. Entgegen der Erwartung entsteht mit einem Azidiniumsalz kein symmetrisches Azochromon, sondern unter Stickstoffabspaltung ein 2-Imino-3-hydroxy-chromon.

Sekundäre Amine reagieren mit 3-Hydroxy-chromon zu 2-Amino-chromonen, aus 2-Chlor 3-hydroxy-chromon entstehen sowohl mit sekundären als auch mit primären Aminen 2-Amino-chromone; mit 2-Aminopyridin entsteht das Chromono [3,2-b] pyrimidazol.

8. Literaturverzeichnis

1) W. Karrer, Konstitution und Vorkommen org. Pflanzenstoffe (ohne Alk.),Birkhäuser Vlg.,Basel,1958,S.592

2) St.v.Kostanecki,Ber.dtsch.chem.Ges.,26,2901 (1893)

3) J.Piccard,Ber.dtsch.chem.Ges.,6,884 (1873), 7,888 (1874), 10,176 (1877)

4) St.v.Kostanecki,Ber.dtsch.chem.Ges.,33,2448 (1899)

5) M.Bloch u. St.v.Kostanecki,Ber.dtsch.chem.Ges., 33,472 (1900)

6) J.Tambor,Ber.dtsch.chem.Ges.,45,1702-7 (1912)

7) Heterocyclic Compounds, J.Wiley u. Sons,1963, Vol.II,S.229-276

8) R.Heywang u. St.v.Kostanecki,Ber.dtsch.chem.Ges., 35,2887 (1902)
H.S.Mahal u. K.Venkataraman,J.chem.Soc.,1934,1767

9) St.v.Kostanecki u. L.Lloyd,Ber.dtsch.chem.Ges., 34,2942 (1901)
W.Baker et al.,J.chem.Soc.,1939,1924

10) W.N.Nagai,Ber.dtsch.chem.Ges.,25,1284 (1892)
Y.Tahara,Ber.dtsch.chem.Ges.,25,1292 (1892)

11) St.v.Kostanecki u. A.Rozycki,Ber.dtsch.chem.Ges., 34, 102 (1901)

12) W.Baker,J,chem.Soc.,1933,1381; 1934,1953
S.M.Harbhajan u. K.Venkataraman,J.chem.Soc., 1934,1767; 1935,868
T.S.Wheeler,J.chem.Soc.,1939,1679

13) B.Föhlisch,Ber.dtsch.chem.Ges.,104,348 (1971)

14) St.v.Kostanecki u. J.Tambor,Ber.dtsch.chem.Ges.,
33,332 (1900)

15) H.v.Pechmann,Ber.dtsch.chem.Ges.,16,2119 (1883)

16) E.Petschek u. H.Simonis,Ber.dtsch.chem.Ges.,
46,2014 (1913)

17) D.Chakravarti u. B.Banerjee,J.Indian chem.Soc.,
13,619 (1936)

18) S.Ruhemann,Ber.dtsch.chem.Ges.,53,285 (1920)

19) H.S.Mahal u. K.Venkataraman,J.chem.Soc.,
1935,866; 1936,569

20) G.B.Morini-Bettolo,Gazz.chim.Ital.,71,640 (1941);
72,205 (1942)

21) St.v.Kostanecki,Ber.dtsch.chem.Ges.,32,326 (1899);
37,773 (1904); 40,3669 (1907)

22) J.Colonge u. A.Guyot,Bull.Soc.chim.France,1958,326

23) J.Allan u. R.Robinson,J.chem.Soc.,1924,2192

24) St.v.Kostanecki u. V.Lampe,Ber.dtsch.chem.Ges.,
37,773,1402 (1904)

25) F.Arndt u. B.Eistert,Ber.dtsch.chem.Ges.,62,43 (1929)

26) J.Algar u. J.P.Flynn,Proc.Roy.Irish Acad.,
B 42,1 (1934)
T.Oyamada,Bull.chem.Soc.Japan,10,182 (1935)

27) T.Ohta u. U.Okuda,J.Pharm.Soc.Japan,73,304 (1953)
K.B.Raut u. S.H.Wender,J.org.Chem.,25,50 (1960)
A.C.Annigeri u. S.Sidappa,Monatshefte,96,625 (1965)

28) G.Wittig u. F.Bangert,Ber.dtsch.chem.Ges., 58,2627 (1925)

29) F.Eiden u. W.Löwe,Tetrahedron,17,1439 (1970)

30) G.Wittig u. H.Blumenthal,Ber.dtsch.chem.Ges., 60,1085 (1927)

31) Ch.Kostka,Roczniki Chem.,40,1690 (1966)

32) H.Simonis u. L.Herovici,Ber.dtsch.chem.Ges., 50,779,787 (1917)

33) H.Simonis u. E.Petschek,Ber.dtsch.chem.Ges., 46,2014 (1913)

34) M.Krüger,Ber.dtsch.chem.Ges.,56,487 (1923)

35) S.Rangaswami u. T.R.Seshadri,Proc.Indian Acad.Sci., 9 A,526 (1939)

R.N.Iyer u. K.Venkataraman,Proc.Indian Acad.Sci., 23 A,278 (1946)

36) A.I.Kiprianow u. A.I.Tolmachew,Zhur.Obshchei Khim., 29,2870 (1959)

37) H.A.Offe,Ber.dtsch.chem.Ges.,71,1840 (1938)

Ch.Winter u. C.S.Hamilton,J.Am.Chem.Soc., 74, 3999 (1952)

38) G.Jongebreur,Arch.int.pharmacodynamie,90,395 (1952)

39) J.Schmutz et al.,Helv.chim.Acta,34,767 (1951)

40) P.F.Wiley,J.Am.Chem.Soc.,74,4330 (1952)

41) Th.B.Lee u. R.Templeton,Ger.Offen,1,917,123 (1970)

42) G.Prino u. F.Procopio,Boll.chim.farm.,99,80 (1960)

43) G.Menichi et al.,Chim.Thér.,5,6,430 (1970)

44) A.Murata,T.Ito u. T.Suzuki,Bunseki Kagaku, 15 (2),147 (1966)

45) F.Arndt u. G.Källner,Ber.dtsch.chem.Ges., 57,206 (1924)

46) vgl. Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry,Holden-Day Inc.,1960,Vol.II,S.263 G.Spiteller,Massenspektrometrische Strukturanalyse org. Verbindungen,Verlag Chemie,Weinheim/Bergstr., 1966,S.176

47) W.Baker et al.,J.chem.Soc.,1952,1303; 1954,998

48) F.Eiden,Arch.Pharm.,292,157 (1959)

49) F.Eiden,Arch.Pharm.,292,357,463 (1959)

50) L.J.Bellamy,Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution,2.Aufl.,Dr.Steinkopff Vlg.,Darmstadt,S.266

51) R.Mayer,Ber.dtsch.chem.Ges.,99,1393 (1966)

52) R.Wolf,Z.physikal.Chem.,31,227 (1930)

53) C.E.Hunter u. J.R.Partington,J.chem.Soc.,1932,2827

54) Houben-Weyl-Müller,Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Vlg. Stuttgart,1955,Bd.IX,S.724-5

55) Houben-Weyl-Müller,Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Vlg. Stuttgart,1955,Bd.III/2,S.709

56) J.Plückhan,Diss.Berlin,1968

57) G.Wittig,F.Bangert u. H.E.Richter,Ann.,446,155 (1925)

58) C.B.Thanawalla,S.Seshadri u. P.L.Trivedi,J.Indian chem.Soc.,36,674 (1959)

59) D.Chakravarti,J.Indian chem.Soc.,9,31 (1932); 13,620 (1936)

60) R.M.Naik u. S.Sethna,J.Indian chem.Soc., 29,493 (1952)

61) R.D.Desai,J.J.Trivedi u. J.P.Trivedi,J.Sci.Ind. Research,13 B,328 (1954)

62) A.M.Methta,G.V.Jadhav u. R.C.Shah,Proc.Indian Acad.Sci.,29 A,314 (1949)

63) P.da Re,Farmacao (Pavia) Ed.sci.,11,662 (1956)

64) V.A.Zagorevskij,S.M.Glozman u. L.A.Zmurenko, Khim.Geterosicl.Soed.,1968,375

65) H.Ost,J.prakt.Chemie,(2) 19,177 (1879)

66) T.Reibstein,J.prakt.Chemie,(2) 24,276 (1881)

67) F.Arndt u. B.Eistert,Ber.dtsch.chem.Ges., 62,44 (1929)

68) P.P.Joshi,T.R.Ingle u. B.V.Bhide,J.Indian chem.Soc.,37,1479 (1960)

69) A.B.Sen u. P.R.Singh,J.Indian chem.Soc., 37,217 (1960)

70) Houben-Weyl-Müller,Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Vlg. Stuttgart,1955,Bd.XI/1,S.522

71) K.S.Rao,M.Krishna u. N.V.Rao,Symp.Syn.Heterocycl. Compounds Physiol.Interest,1964,129

72) C.F.Spencer et al.,J.Am.chem.Soc.,80,140 (1958)

73) Houben-Weyl-Müller,Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Vlg. Stuttgart,1955,Bd.XI/1,S.438

74) F.Eiden u. H.Dobinsky,Synthesis,1970,365

75) A.S.Sarenko et al.,Pharm.chem.J.,1970 (9),489

76) S.Dähne,Z.Chem.,12,444 (1965)

77) S.Hünig,in " Optische Anregung organischer Systeme", Verlag Chemie GmbH.,Weinheim/Bergstr.,S.208

78) H.Meerwein u.Mitarb.,Ann.,641,1 (1961)

79) P.da Re u. L.Cimatoribus,Ber.dtsch.chem.Ges., 95,2913 (1962)

80) W.Pelz,Belg.Pat.562524 v.20.11.1957,Agfa(W.Pelz); J.M.Tedder u.B.Webster,J.chem.Soc.,1960,4417; M.Regitz,Angew.Chem.,79,786 (1967), und dort angegebene Literatur

81) H.Balli,Ann.Chem.,647,11 (1961)

82) H.Balli u. F.Kersting,Ann.Chem.,647,1 (1961)

83) H.Balli u. R.Gripp,Ann.Chem.,699,133 (1966)

84) F.L.Pyman,J.chem.Soc.,1923,3359

85) A.E.Tschitschibabin,Ber.dtsch.chem.Ges., 57,2092 (1924);58,1704 (1925);59,2048 (1926)

86) Z.Jerzmanowska u. K.Kostka,Roczniki chem., 37,413 (1963)

87) A.V.Zagorevskii et al.,Khim.Geterosycl.Soedin, 1970 (8),1015

88) C.Alberti,Gazz.chem.ital.,87,782 (1957)

89) W.Löwe,Diss.Berlin,1970

90) Ch.Winter u. C.S.Hamilton,J.Am.chem.Soc., 74,4000 (1952)

91) vgl. NMR-Spectra Catalog,Varian Associates, Palo Alto,1962,Vol.1,Nr.83

92) L.Reichel u. J.Steudel,Ann.Chem.,553,91 (1942)

93) H.v.Euler u. B.Eistert,Chemie und Biochemie der Reduktone und Reduktonate,Enke Verlag,Stuttgart 1957,S.2

94) J.H.Beynon,R.A.Saunders u. A.E.Williams, The Mass Spectra of Organic Molecules,Elsevier Publishing Comp.,New York 1968,S.295

Praktischer Teil

Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils Seite

Allgemeine Angaben 113

Darstellung von Ausgangsverbindungen 114

3-Methoxy-chromon 115

3-Acetoxy-chromon 115

3-N-phenylcarbamoyloxy-chromon 116

3-Hydroxy-4-thio-chromon 116

3-Acetoxy-4-thio-chromon 117

3-Methoxy-4-thio-chromon 117

2-Nitro-3-hydroxy-chromon 118

2-Nitro-3-methoxy-chromon 118

2-Chlor-3-acetoxy-chromon 119

2-Brom-3-acetoxy-chromon 120

2-Chlor-3-hydroxy-chromon 120

Bis-chromono-[2,3-b-2',3'-e]p-dioxin 121

2-Amino-3-hydroxy-chromon 121

2-Acetylamino-3-hydroxy-chromon 122

2-Chloracetylamino-3-hydroxy-chromon 123

Chromono-[3,2-b]1,4-oxazin-3-on 124

2-Amino-3-benzolsulfoxy-chromon 124

2-Methyl-chromono-[3,2-b]oxazol 125

2-Phenyl-chromono-[3,2-b]oxazol 125

2-Diacetylamino-3-acetoxy-chromon 126

2-Amino-3-methoxy-chromon 127

N-(3-Hydroxy-chromonyl(2))-N'-dimethylformamidin 127

Seite

2-Phenylazo-3-hydroxy-chromon 128

2-(2'-Brom-phenylazo-)3-hydroxy-chromon 128

2-(4'-Sulfonsäure-phenylazo)-3-hydroxy-chromon
(Triäthylammoniumsalz) 129

2-(1'-Äthyl-1',2'- dihydro-2'-imino-pyridin(2))-
3-hydroxy-chromon 129

2-(1'-Äthyl-2'-amino-pyridinium(2))-3-hydroxy-
chromon -perchlorat 130

2-(1'-Äthyl-2'-amino-pyridinium(2))-3-methoxy-
chromon -perchlorat 131

2-(1'-Äthyl-1',2'-dihydro-2'-imino-pyridin(2))-
3-methoxy-chromon 132

Chromono-[3,2-b]pyrimidazol 132

2-Chlor-3-methoxy-chromon 133

2-Morpholino-3-hydroxy-chromon 134

2-Piperidino-3-hydroxy-chromon 134

2-Dimethylamino-3-hydroxy-chromon 135

2-Methylamino-3-hydroxy-chromon 135

2-Anilino-3-hydroxy-chromon 135

4-Hydroxy-5-(2'-hydroxy-phenyl)-pyrazol 136

2-Morpholino-3-methoxy-chromon 136

2-Morpholino-3-acetoxy-chromon 137

2-Piperidino-3-acetoxy-chromon 137

Bestimmung einiger Ionisationskonstanten 138

Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte : Lindström- und Tottoli-Gerät (nicht korr.)

UV-Spektren : Zeiss-Photometer PMQ II (in den angegebenen Lösungsmitteln)

IR-Spektren : Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237 und 257 (in KBr)

NMR-Spektren : Varian-Geräte A 60 und T 60 (Tetramethylsilan als innerer Standard in den angegebenen Lösungsmitteln)
Die chemische Verschiebung wird in ppm nach der δ-Skala angegeben.

MS-Spektren : Varian-Geräte M 66 und CH 7;
Ionisationsspannung 70 eV

Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf einmal umkristallisierte, getrocknete Reaktionsprodukte.

Darstellung von Ausgangsverbindungen

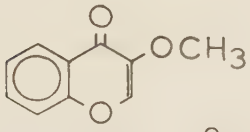
1. 3-Hydroxy-chromon

erhielt ich nach Arndt und Eistert[25] durch Einwirkung von Isoamylnitrit und Kaliumisoamylalkoholat auf Chromanon und saure Hydrolyse des entstehenden Oxims

2. 2-Chlor-3-hydroxy-chromon

entstand nach Arndt und Eistert[67] aus 3-Hydroxy-chromon bei der Chlorierung mit Sulfurylchlorid

3-Methoxy-chromon

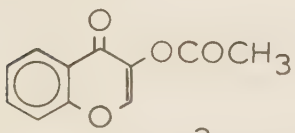


2

farblose Kristalle
Schmp. 116-7° (Isopropanol)
$C_{10}H_8O_3$ (176,18)
ber.: 68,17 % C gef.: 68,60 % C
4,57 % H 4,71 % H

1,6 g 3-Hydroxy-chromon werden in 50 ml Methanol gelöst und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Das Reaktionsgemisch bleibt über Nacht stehen. Anschließend destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert.
Ausbeute: 65% d.Th.

3-Acetoxy-chromon

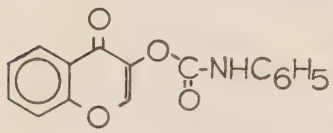


3

farblose Nadeln
Schmp. 92,5-3,5° (Petroläther)
$C_{11}H_8O_4$ (204,19)
ber.: 64,70 % C gef.: 64,73 % C
3,94 % H 3,92 % H

0,4 g 3-Hydroxy-chromon werden mit 2 ml Acetylchlorid 30 Min. auf 70° erhitzt. Danach wird im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 200 ml Petroläther ausgekocht, die Lösung filtriert und auf die Hälfte eingeengt. Nach kurzer Zeit bilden sich farblose Nadeln.
Ausbeute: 75% d.Th.

3-N-phenylcarbamoyloxy-chromon



5

farblose Nadeln

Schmp. 184-6° (Zers.)(Aceton)

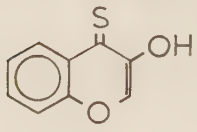
$C_{16}H_{11}NO_4$ (281,27)

ber.:	67,32 % C	gef.: 67,30 % C
	3,94 % H	3,94 % H
	4,98 % N	4,85 % N

0,8 g 3-Hydroxy-chromon werden in 20 ml wasserfreiem Aceton mit 0,7 ml Phenylisocyanat gerührt. Die Lösung läßt man über Nacht im Kühlschrank stehen. Die abgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und aus trockenem Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 85% d.Th.

3-Hydroxy-4-thio-chromon



6

orangefarbene Nadeln

Schmp. 98-9° (Petroläther)

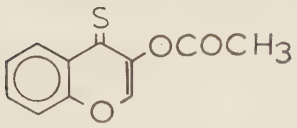
$C_9H_6O_2S$ (178,21)

ber.:	60,66 % C	gef.: 60,46 % C
	3,39 % H	3,94 % H
	17,99 % S	17,52 % S

0,8 g 3-Hydroxy-chromon werden mit 3,0 g P_2S_5 im Mörser verrieben. Das Gemisch wird 4 Std. mit 100 ml Benzol rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten wird filtriert, und das Benzol im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit 200 ml

Petroläther ausgekocht, die Lösung filtriert und auf 50 ml eingeengt. Es bilden sich orangefarbene Nadeln.
Ausbeute: 55% d.Th.

3-Acetoxy-4-thio-chromon



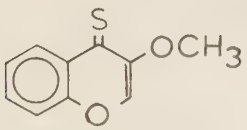
7

dunkelrote Kristalle
Schmp. 109-10° (Petroläther)
$C_{11}H_8O_3S$ (220,24)

ber.: 59,98 % C	gef.: 60,57 % C
3,66 % H	3,30 % H
14,55 % S	13,73 % S

0,5 g 3-Hydroxy-4-thio-chromon werden mit 2 ml Acetylchlorid 30 Min. auf 70° erhitzt. Danach wird im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 200 ml Petroläther ausgekocht, die Lösung filtriert und auf 50 ml eingeengt. Nach einiger Zeit scheiden sich dunkelrote Kristalle ab.
Ausbeute: 28% d.Th.

3-Methoxy-4-thio-chromon



8

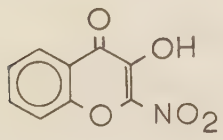
violett schimmernde Blättchen
Schmp. 96° (Petroläther)
$C_{10}H_8O_2S$ (192,24)

ber.: 62,48 % C	gef.: 62,56 % C
4,19 % H	3,92 % H
16,68 % S	16,27 % S

0,9 g 3-Methoxy-chromon werden mit 3 g P_2S_5 im Mörser

verrieben. Die weitere Darstellung erfolgt analog zu 6.
Ausbeute: 29% d.Th.

2-Nitro-3-hydroxy-chromon



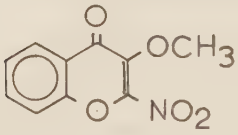
9

gelbe Nadeln
Schmp. 136-8° (Zers.)(Äthanol)
$C_9H_5NO_5$ (207,15)

ber.:	52,18 % C	gef.:	52,60 % C
	2,42 % H		2,89 % H
	6,76 % N		6,46 % N

4 g 3-Hydroxy-chromon werden in 30 ml Eisessig suspendiert. Unter Rühren gibt man langsam 1,3 ml konzentrierte Salpetersäure (D=1,52) zu und hält die Temperatur durch Kühlung auf 30-40°.Nach einer halben Stunde dampft man im Vakuum ein (Vorsicht!) und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um.
Ausbeute: 35% d.Th.

2-Nitro-3-methoxy-chromon



10

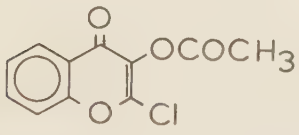
zitronengelbe Kristalle
Schmp. 121-2° (Äthanol)
$C_{10}H_7NO_5$ (221,17)

ber.:	54,30 % C	gef.:	54,76 % C
	3,19 % H		3,38 % H
	6,33 % N		6,51 % N

1 g 2-Nitro-3-hydroxy-chromon wird in 50 ml Äther sus-

pendiert und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach Abklingen der Reaktion erwärmt man noch 10 Min. auf dem Wasserbad und dampft den Äther am Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert.
Ausbeute: 66% d.Th.

2-Chlor-3-acetoxy-chromon



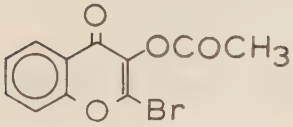
11

fast farblose Kristalle
Schmp. 117-9° (Petroläther)
$C_{11}H_7ClO_4$ (238,63)

ber.:	55,37 % C	gef.:	55,59 % C
	2,96 % H		3,16 % H
	14,85 % Cl		13,89 % Cl

0,5 g 2-Nitro-3-hydroxy-chromon werden mit 3 ml Acetylchlorid versetzt und 3 Std. auf 60-70° erhitzt. Danach dampft man das Acetylchlorid im Vakuum ab und kocht den Rückstand mit 200 ml Petroläther aus. Die Lösung wird filtriert, auf die Hälfte eingeengt und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Die abgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und nochmals aus Petroläther umkristallisiert.
Ausbeute: 65% d.Th.

2-Brom-3-acetoxy-chromon



12

farblose Kristalle

Schmp. 122-3° (Petroläther)

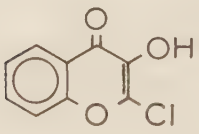
$C_{11}H_7BrO_4$ (283,09)

ber.:	46,67 % C	gef.:	46,90 % C
	2,49 % H		2,38 % H
	28,23 % Br		28,60 % Br

0,5 g 2-Nitro-3-hydroxy-chromon werden mit 3 ml Acetylbromid versetzt und 1 Std. in einem verschlossenen Gefäß bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach dampft man im Vakuum ein und kocht den Rückstand mit 200 ml Petroläther aus. Die Lösung wird filtriert und auf die Hälfte eingeengt. Beim Abkühlen trübt sich die Lösung unter Abscheidung eines Öles und wird dann wieder klar. Die klare Lösung wird dekantiert und in den Kühlschrank gestellt. Es scheiden sich farblose Kristalle ab.

Ausbeute: 20% d.Th.

2-Chlor-3-hydroxy-chromon



13

farblose Kristalle

Schmp. 204-6° (Zers.)(Isopropanol)

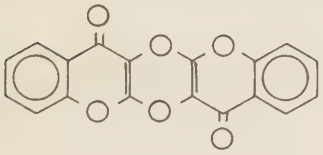
$C_9H_5ClO_3$ (196,59)

ber.:	54,98 % C	gef.:	54,85 % C
	2,56 % H		2,79 % H
	18,03 % Cl		17,82 % Cl

0,5 g 2-Chlor-3-acetoxy-chromon werden 1 Std. in 50 ml

1n HCl gekocht. Nach dem Erkalten scheiden sich Kristalle ab. Sie werden abgesaugt und Isopropanol umkristallisiert.
Ausbeute: 70-80% d.Th.

Bischromono-[2,3-b-2',3'-e]p-dioxin



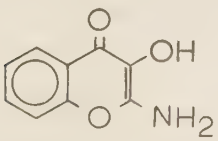
15

farblose Nadeln
Schmp. > 350° (ab 240° Subl.)
$C_{18}H_8O_6$ (320,26)

ber.:	67,50 % C	gef.:	66,95 % C
	2,85 % H		2,75 % H

0,5 g 2-Chlor-3-hydroxy-chromon werden 20 Min. auf 220° erhitzt. Unter HCl-Entwicklung sintert die Substanz und verfärbt sich braun. Durch Zugabe von wenig Methanol wird der Rückstand kristallin. Die Kristalle werden abgesaugt und durch Sublimation gereinigt.
Ausbeute: 25-30% d.Th.

2-Amino-3-hydroxy-chromon



16

farblose Nadeln
Schmp. ab 195° Zers. (Wasser)
$C_9H_7NO_3$ (177,17)

ber.:	61,01 % C	gef.:	61,13 % C
	3,98 % H		4,48 % H
	7,90 % N		7,71 % N

2 g 2-Nitro-3-hydroxy-chromon werden in 100 ml Wasser suspendiert. Unter Rühren gibt man in Anteilen soviel Natrium-

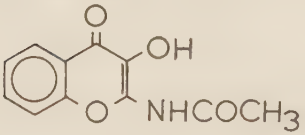
dithionit zu, bis die Lösung entfärbt bleibt (ca. 6 g). Das Reaktionsgemisch läßt man über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Der abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Aceton nachgewaschen und aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 60-70% d.Th.

b) 1 g 2-Phenylazo-3-hydroxy-chromon wird in 10 ml Aceton gelöst und mit 30 ml einer 10% Natriumdithionitlösung versetzt. Das Reaktionsgemisch läßt man 2 Std. stehen und dampft dann im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit 150 ml Wasser gekocht und die Lösung filtriert. Aus dem Filtrat kristallisiert 2-Amino-3-hydroxy-chromon aus.

Ausbeute: 60% d.Th.

2-Acetylamino-3-hydroxy-chromon



18a

farblose Kristalle

Schmp. 224-6° (Zers.)(Toluol)

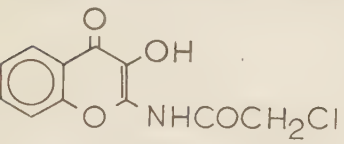
$C_{11}H_9NO_4$ (219,21)

	ber.:	gef.:
C	60,27 %	60,23 %
H	4,13 %	4,35 %
N	6,39 %	6,64 %

0,2 g 2-Amino-3-hydroxy-chromon werden in 10 ml abs. Äthanol und 0,3 ml Triäthylamin gelöst und mit 0,1 ml Acetylchlorid versetzt. Man rührt 2 Std. und dampft im Vakuum ein. Der ölige Rückstand wird mit Äther gewaschen und in Wasser

gelöst. Über Nacht scheidet sich ein Niederschlag ab, der aus Toluol umkristallisiert wird.
Ausbeute: 50% d.Th.

2-Chloracetylamino-3-hydroxy-chromon



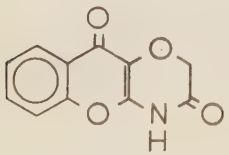
18 b

farblose Nadeln
Schmp. 228-9° (Zers.)(Toluol)
$C_{11}H_8ClNO_4$ (253,64)

ber.:	52,09 % C	gef.:	52,89 % C
	3,17 % H		3,46 % H
	5,52 % N		5,19 % N

0,2 g 2-Amino-3-hydroxy-chromon werden mit 2 ml Chloracetylchlorid versetzt und 1/2 Std. auf 60° erhitzt. Danach wird im Vakuum eingedampft, der ölige Rückstand mit Äther gewaschen und mit 100 ml wasserfreiem Toluol ausgekocht. Nach kurzer Zeit scheiden sich aus der filtrierten Lösung Nadeln ab. Sie werden abgesaugt und nochmals aus wasserfreiem Toluol umkristallisiert.
Ausbeute: 70% d.Th.

Chromono [3,2-b] 1,4-oxazin-3-on



19

farblose Nadeln

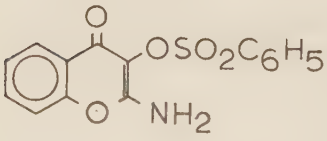
Schmp. ab 260° Zers. (Aceton)

$C_{11}H_7NO_4$ (217,19)

ber.:	60,87 % C	gef.:	60,83 % C
	3,25 % H		3,28 % H
	6,44 % N		5,88 % N

0,3 g 2-Chloracetylamino-3-hydroxy-chromon werden in 40 ml wasserfreiem Dioxan mit 0,2 ml Triäthylamin versetzt und 4 Std. auf 70° erhitzt. Über Nacht läßt man bei Raumtemperatur stehen. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Es bilden sich farblose Nadeln. Ausbeute: 35% d.Th.

2-Amino-3-benzolsulfoxy-chromon



21

farblose Kristalle

Schmp. 189° (Zers.)(Isopropanol)

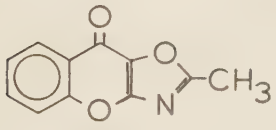
$C_{15}H_{11}NO_5S$ (317,32)

ber.:	56,77 % C	gef.:	56,76 % C
	3,49 % H		3,73 % H
	4,41 % N		4,13 % N
	10,10 % S		9,29 % S

0,2 g 2-Amino-3-hydroxy-chromon werden in 10 ml 0,1n Natronlauge gelöst, unter Eiskühlung mit 1 ml Benzolsulfo-

chlorid versetzt und 4 Std. bei 0-5° gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser und wenig Aceton nachgewaschen und Isopropanol umkristallisiert.
Ausbeute: 38% d.Th.

2-Methyl-chromono [3,2-b] oxazol



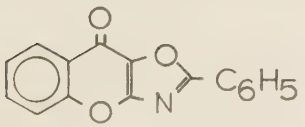
23 a

farblose Nadeln
Schmp. 212° (Isopropanol)
$C_{11}H_7NO_3$ (201,18)

ber.:	65,66 % C	gef.:	65,92 % C
	3,50 % H		3,73 % H
	6,96 % N		6,96 % N

0,2 g 2-Amino-3-hydroxy-chromon werden 3 Std. in 5 ml Acetanhydrid gekocht. Nach dem Eindampfen der Lösung kristallisiert man den Rückstand aus Isopropanol um.
Ausbeute: 90% d.Th.

2-Phenyl-chromono [3,2-b] oxazol



23 b

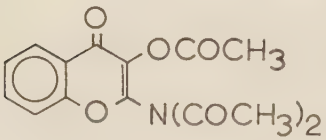
farblose Nadeln
Schmp. 230° (Isopropanol)
$C_{16}H_9NO_3$ (263,26)

ber.:	73,00 % C	gef.:	73,54 % C
	3,44 % H		3,64 % H
	5,32 % N		5,39 % N

0,2 g 2-Amino-3-hydroxy-chromon werden mit 3 g Benzoesäureanhydrid 5 Std. auf 150° erhitzt. Der Schmelzkuchen

wird mit 50 ml Wasser versetzt und 1 Std. rückfließend erhitzt. Danach wird alkalisiert und filtriert. Der Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert.
Ausbeute: 46% d.Th.

2-Diacetylamino-3-acetoxy-chromon



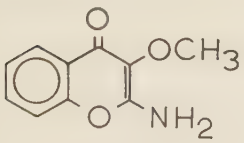
24

farblose Kristalle
Schmp. 136-8° (Toluol)
$C_{15}H_{13}NO_6$ (303,26)

ber.:	59,48 % C	gef.:	59,35 % C
	4,32 % H		4,59 % H
	4,61 % N		4,40 % N

0,35 g 2-Amino-3-hydroxy-chromon werden mit 5 ml Acetanhydrid 1 Std. auf 90° erhitzt. Danach wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in wenig Toluol gelöst und mit der doppelten Menge Petroläther versetzt. Die Lösung wird über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Die ausgefallenen Kristalle werden aus wenig Toluol umkristallisiert.
Ausbeute: 60% d.Th.

2-Amino-3-methoxy-chromon



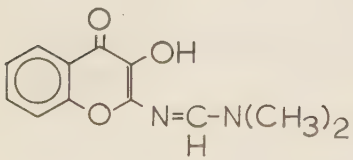
27

farblose Kristalle
Schmp. 221-3° (Zers.)(Wasser)
$C_{10}H_9NO_3$ (191,19)

ber.:	62,82 % C	gef.:	63,18 % C
	4,74 % H		4,69 % H
	7,32 % N		7,19 % N

0,2 g 2-Amino-3-hydroxy-chromon werden in 2o ml Methanol suspendiert und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Das Reaktionsgemisch läßt man über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Nach dem Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand aus Wasser umkristallisiert.
Ausbeute: 45% d.Th.

N-(3-Hydroxy-chromonyl(2))-N'-dimethylformamidin



29b

gelbe Kristalle
Schmp. 234-6° (Isopropanol)
$C_{12}H_{12}N_2O_3$ (232,25)

ber.:	62,06 % C	gef.:	61,79 % C
	5,25 % H		5,17 % H
	12,06 % N		11,93 % N

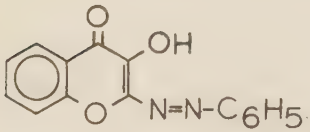
0,2 g 2-Amino-3-hydroxy-chromon werden in 10 ml abs. Äthanol suspendiert und mit 0,25 ml Dimethylformamid-dimethylacetal versetzt. Nach dreistündigem Rühren wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und aus Isopropanol umkristallisiert.
Ausbeute: 55% d.Th.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Azochromone 30a und 30b

0,8 g 3-Hydroxy-chromon werden in 20 ml Eisessig/ Natriumacetat gelöst und unter Rühren mit 0,8 g Benzoldiazoniumchlorid bzw. 1,1 g 2-Brombenzoldiazoniumchlorid versetzt. Nach einer halben Stunde wird mit 200 ml Wasser verdünnt. Der abgeschiedene Azofarbstoff wird abgesaugt und aus Xylol umkristallisiert.

Ausbeute: 95% d.Th.

2-Phenylazo-3-hydroxy-chromon



30a

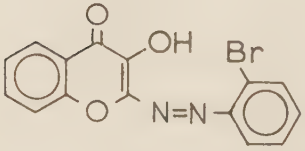
grünschillernde Kristalle

Schmp. 238-40° (Xylol)

$C_{15}H_{10}N_2O_3$ (266,26)

ber.:	67,66 % C	gef.:	67,75 % C
	3,78 % H		3,70 % H
	10,52 % N		10,35 % N

2-(2'-Brom-phenylazo-)3-hydroxy-chromon



30 b

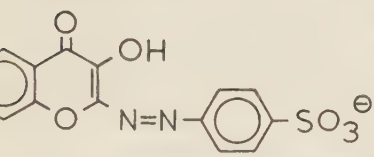
schwarz-braune Kristalle

Schmp. 193-4° (Xylol)

$C_{15}H_9BrN_2O_3$ (345,16)

ber.:	52,19 % C	gef.:	52,79 % C
	2,59 % H		3,08 % H
	8,11 % N		7,92 % N
	23,15 % Br		22,64 % Br

2-(4'-Sulfonsäure-phenylazo)-3-hydroxy-chromon (Triäthylammoniumsalz)



30c

dunkelbraune Kristalle

Schmp. 263-4° (Zers.)(Äthanol)

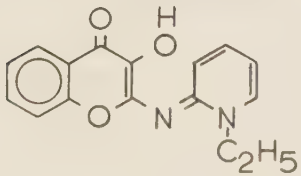
$C_{21}H_{25}N_3O_6S$ (447,51)

ber.:	56,36 % C	gef.:	55,95 % C
	5,63 % H		5,21 % H
	9,39 % N		9,42 % N

0,8 g 3-Hydroxy-chromon werden in 30 ml Methanol gelöst und mit 1,2 g 4-Sulfonsäure-phenyldiazoniumchlorid versetzt. Unter Rühren gibt man 0,5 ml Triäthylamin zu. Die Lösung färbt sich sofort tiefrot. Nach halbstündigem Rühren wird das Salz durch Zugabe von 200 ml Äther ausgefällt und aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 100% d.Th.

2-(1'-Äthyl-1',2'-dihydro-2'-imino-pyridin(2))-3-hydroxy-chromon



40

gelbe Nadeln

Schmp. 188-9° (Zers.)(Wasser)

$C_{16}H_{14}N_2O_3$ (282,30)

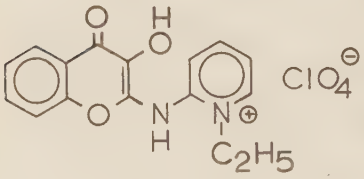
ber.:	68,07 % C	gef.:	68,02 % C
	4,99 % H		4,90 % H
	9,92 % N		9,72 % N

0,8 g 3-Hydroxy-chromon werden unter Zusatz von 2 ml Triäthylamin in 30 ml Methanol gelöst und in 1/2 Std. mit der

Lösung von 1,2 g 1-Äthyl-2-azido-pyridinium-fluoroborat in 20 ml Methanol versetzt. Das Reaktionsgemisch färbt sich orangerot. Nach Zugabe des Azidiniumsalzes wird noch 1/2 Std. gerührt. Anschließend engt man im Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Eisessig neutralisiert. Es fällt ein orangefarbener Niederschlag aus, der nach mehrstündigem Stehen abfiltriert wird. Der Niederschlag enthält noch größere Mengen des Ausgangsproduktes. Über sein schwerlösliches Perchlorat kann das gelbe 2- Imino-chromon abgetrennt werden. Man löst hierzu den Niederschlag in Methanol und gibt etwas Perchlorsäure zu. Nach kurzer Zeit fällt das farblose Perchlorat aus. Der Niederschlag wird in 1n Natronlauge gelöst und durch Ausschütteln mit Chloroform die gelbe Base isoliert. Der nach dem Entfernen des Chloroforms bleibende Rückstand wird aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: ca. 30% d.Th.

2-(1'-Äthyl-2'-amino-pyridinium(2))-3-hydroxy-chromon-perchlorat



41a

farblose Blättchen

Schmp. 202-3° (Zers.)(Athanol)

$C_{16}H_{15}ClN_2O_7$ (382,76)

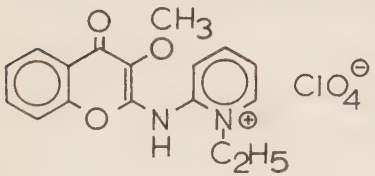
ber.:	50,20 % C	gef.:	50,19 % C
	3,95 % H		4,10 % H
	7,34 % N		7,18 % N

0,3 g 2-(1'-Äthyl-1',2'-dihydro-2'-imino-pyridin (2))-3-hydroxy-

chromon werden in 20 ml Chloroform gelöst und mit 0,2 ml 70% Perchlorsäure versetzt. Nach kurzer Zeit bildet sich ein farbloser Niederschlag, der abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 95% d.Th.

2-(1'-Äthyl-2'-amino-pyridinium(2))-3-methoxy-chromon - perchlorat



42a

farblose Blättchen

Schmp. 229-31° (Zers.)(Äthanol)

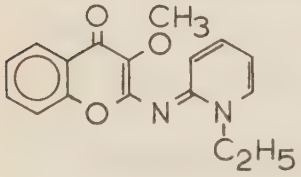
$C_{17}H_{17}ClN_2O_7$ (396,79)

ber.:	51,48 % C	gef.:	51,49 % C
	4,32 % H		4,39 % H
	7,06 % N		7,11 % N

0,5 g 2-(1'-Äthyl-1',2'-dihydro-2'-imino-pyridin(2))-3-hydroxy-chromon werden unter Zusatz von Kaliumcarbonat in 80 ml absolutem Aceton suspendiert. Nach Zugabe von 3 ml Dimethylsulfat wird 4 Std. rückfließend zum Sieden erhitzt. Danach wird die Lösung filtriert und mit 0,5 ml Perchlorsäure versetzt. Es entsteht ein farbloser Niederschlag, der aus Äthanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 50-60% d.Th.

2-(1'-Äthyl-1',2'-dihydro-2'-imino-pyridin(2))-3-methoxy-chromon



43

farblose Kristalle

Schmp. 100-1° (Isopropanol)

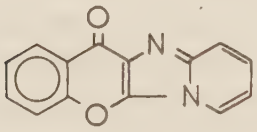
$C_{17}H_{16}N_2O_3$ (296,33)

	ber.:	gef.:
C	68,90 %	68,66 %
H	5,44 %	5,38 %
N	9,45 %	9,53 %

0,4 g 42a werden in 30 ml 1n Natronlauge suspendiert und mit 200 ml Chloroform wird die Base ausgeschüttelt. Der nach dem Entfernen des Chloroforms bleibende Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 80% d.Th.

Chromono-[3,2-b]pyrimidazol



46

schwach gelbliche Kristalle

Schmp. 263-5° (Methanol)

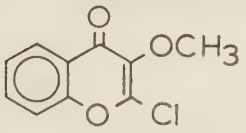
$C_{14}H_8N_2O_2$ (236,23)

	ber.:	gef.:
C	71,18 %	71,11 %
H	3,41 %	3,48 %
N	11,86 %	12,07 %

0,5 g 2-Chlor-3-hydroxy-chromon werden in 80 ml Xylol gelöst, mit dem fünffachen Überschuß an 2-Aminopyridin versetzt und 3 Std. rückfließend zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten fällt das Chromono-pyrimidazol aus. Es wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 46% d.Th.

2-Chlor-3-methoxy-chromon



47

farblose Blättchen

Schmp. 115-6° (Isopropanol)

$C_{10}H_7ClO_3$ (210,62)

ber.: 57,02 % C gef.: 56,83 % C

3,34 % H 3,38 % H

16,83 % Cl 16,52 % Cl

1 g 2-Chlor-3-hydroxy-chromon wird in 30 ml Methanol gelöst und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Das Reaktionsgemisch läßt man über Nacht stehen. Danach wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 55% d.Th.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 2-Amino-3-hydroxy-chromonen aus 3-Hydroxy-chromon und Aminen

0,8 g 3-Hydroxy-chromon werden in 50 ml Methanol gelöst und mit dem zehnfachen Überschuß des Amins versetzt. Durch diese Lösung wird 3 Std. lang Luft geleitet. Dann wird im Vakuum eingedampft, der ölige Rückstand in wenig Isopropanol gelöst; die sich nach dem Kühlen abscheidenden Kristalle werden abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert.

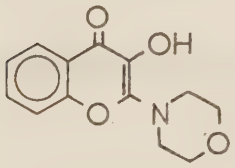
Ausbeute: 40-50% d.Th.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 2-Amino-3-hydroxy-chromonen aus 2-Chlor-3-hydroxy-chromon und Aminen

0,5 g 2-Chlor-3-hydroxy-chromon werden in 50 ml Methanol gelöst, mit der methanolischen Lösung des Amins versetzt und 3 Std. rückfließend zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand in wenig Isopropanol gelöst. Die nach dem Kühlen sich abscheidenden Kristalle werden abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 50-70% d.Th.

2-Morpholino-3-hydroxy-chromon



50a

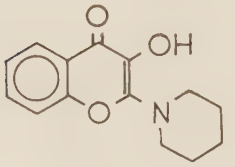
schwach gelbliche Kristalle

Schmp. 173-4° (Isopropanol)

$C_{13}H_{13}NO_4$ (247,26)

ber.:		gef.:	
63,15 %	C	63,16 %	C
5,29 %	H	4,97 %	H
5,67 %	N	5,61 %	N

2-Piperidino-3-hydroxy-chromon



50b

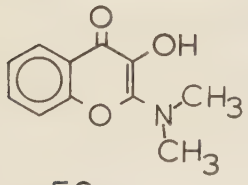
schwach gelbliche Kristalle

Schmp. 173-5° (Isopropanol)

$C_{14}H_{15}NO_3$ (245,28)

ber.:		gef.:	
69,39 %	C	69,01 %	C
6,24 %	H	5,82 %	H
5,71 %	N	5,75 %	N

2-Dimethylamino-3-hydroxy-chromon



50 c

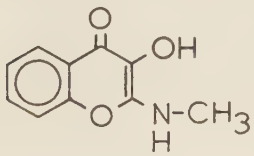
farblose Blättchen

Schmp. 174-6° (Ligroin)

$C_{11}H_{11}NO_3$ (205,22)

ber.:	64,38 % C	gef.:	63,90 % C
	5,40 % H		5,40 % H
	6,83 % N		6,51 % N

2-Methylamino-3-hydroxy-chromon



50 d

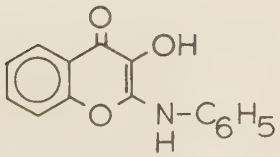
farblose Kristalle

Schmp. ab 235° Zers. (Wasser)

$C_{10}H_9NO_3$ (191,19)

ber.:	62,82 % C	gef.:	63,08 % C
	4,74 % H		4,82 % H
	7,32 % N		7,14 % N

2-Anilino-3-hydroxy-chromon



50 e

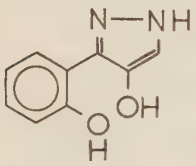
farblose Kristalle

Schmp. 228-30° (Zers.)(Äthanol)

$C_{15}H_{11}NO_3$ (253,26)

ber.:	71,13 % C	gef.:	71,21 % C
	4,38 % H		4,22 % H
	5,53 % N		5,37 % N

4-Hydroxy- 5-(2'-hydroxy-phenyl)-pyrazol



51

farblose Nadeln

Schmp. 179-81° (wasser)

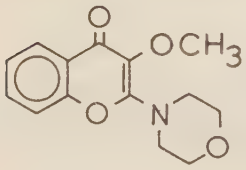
$C_9H_8N_2O_2$ (176,16)

ber.:	61,36 % C	gef.:	60,92 % C
	4,58 % H		4,99 % H
	15,90 % N		15,86 % N

0,5 g 3-Hydroxy-chromon werden in 50 ml Methanol gelöst, mit 2 ml Hydrazinhydrat versetzt und 1,5 Std. rückfließend zum Sieden erhitzt. Danach wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und die Lösung filtriert. Nach einiger Zeit scheiden sich Nadeln ab. Sie werden abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 45% d.Th.

2-Morpholino-3-methoxy-chromon



52

farblose Kristalle

Schmp. 136-7° (Ligroin)

$C_{14}H_{15}NO_4$ (261,28)

ber.:	64,35 % C	gef.:	64,79 % C
	5,78 % H		5,68 % H
	5,36 % N		5,35 % N

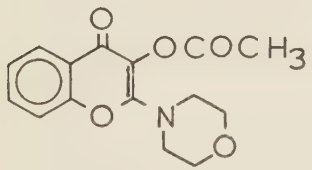
0,5 g 2-Morpholino-3-hydroxy-chromon werden in 10 ml Methanol gelöst und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach einer Stunde wird eingedampft, und der Rückstand aus Ligroin umkristallisiert.

Ausbeute: 60% d.Th.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 2-Amino-3-acetoxy-chromonen

Das 2-Amino-3-hydroxy-chromon wird mit überschüssigem Acetanhydrid versetzt und 1 Std. zum Sieden erhitzt. Danach wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in wenig heißem Isopropanol gelöst, die beim Kühlen sich abscheidenden Kristalle abgesaugt und umkristallisiert.
Ausbeute: 50-85% d.Th.

2-Morpholino-3-acetoxy-chromon

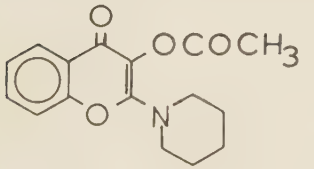


53a

farblose Nadeln
Schmp. 158-9° (Isopropanol)
$C_{15}H_{15}NO_5$ (289,29)

ber.:	62,28 % C	gef.:	62,26 % C
	5,22 % H		5,42 % H
	4,84 % N		4,48 % N

2-Piperidino-3-acetoxy-chromon



53 b

farblose Nadeln
Schmp. 111-2° (Ligroin)
$C_{16}H_{17}NO_4$ (287,32)

ber.:	66,88 % C	gef.:	67,10 % C
	5,95 % H		5,93 % H
	4,87 % N		4,46 % N

Bestimmung einiger Ionisationskonstanten

Die Aciditätskonstante wurde durch Ermittlung des pH-Wertes am Halbneutralisationspunkt an der Titrationskurve der jeweiligen Substanz bestimmt.

Nach der Beziehung

$$pK_S = - \log K_S = \log \frac{[AH]}{[A^-]} + pH$$

ist am Halbneutralisationspunkt $pK_S = pH$.

Die Aufnahme der Titrationskurve erfolgte an der Geräteanordnung Titrigraph SBR 2c, Titrator TTT 1e und Autobürette ABU 1b der Fa. Radiometer.

Titriert wurden $2 \cdot 10^{-4}$ molare, isopropanolische Lösungen unter N_2-Begasung und Rühren bei $20^{\circ}C \pm 1^{\circ}$.

Als Elektroden dienten zwei Glaselektroden und eine Kalomelelektrode als Bezugselektrode.

Lebenslauf

1941 : am 29. Dezember in Paderborn geboren

1947-1952 : Besuch der Volksschule in Groß-Zimmern/Hessen

1952-1953 : Besuch des Realgymnasiums in Dieburg/Hessen

1953-1962 : Besuch des Kaiser-Karls-Gymnasiums in Aachen mit Abschluß der Reifeprüfung

1962-1963 : Studium des Maschinenbaus an der TH Aachen

1963-1965 : Apothekenpraktikum in der Abtei-Apotheke in Aachen

1965 : am 8. September Vorexamen in Aachen

1965-1966 : Vorexaminiertentätigkeit in Aachen

1966-1969 : Studium der Pharmazie an der Maximilians-Universität München

1969 : am 12. Mai Staatsexamen in München

1969 : Kandidatenzeit in Berlin

1969-1970 : Beginn der vorliegenden Dissertation am Institut für Pharmazeutische Chemie der Freien Universität Berlin unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Fritz Eiden

1971 : Fortführung der Dissertation am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Maximilians-Universität München unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Fritz Eiden